

**Bulas de antimicrobianos para uso veterinário e saúde pública: uma análise crítica e impactos sob a ótica dos resíduos**

**Antimicrobial package inserts for veterinary use and public health: a critical analysis and impacts from the residues perspectives**

**Prospectos de antimicrobianos para uso veterinario y salud pública: un análisis crítico e impactos desde la perspectiva de los residuos**

Recebido: 14/11/2020 | Revisado: 19/11/2020 | Aceito: 20/11/2020 | Publicado: 25/11/2020

**Ramon Alves de Oliveira Paula**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4562-0970>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [alvesfarmacia@yahoo.com.br](mailto:alvesfarmacia@yahoo.com.br)

**Scheilla Vitorino Carvalho de Souza**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0256-3782>

Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil

E-mail: [scheilla@bromatologiaufmg.com.br](mailto:scheilla@bromatologiaufmg.com.br)

**Resumo**

A presença de resíduos em alimentos provenientes do uso irracional de medicamentos veterinários em animais de produção é reconhecida como uma ameaça global à saúde do consumidor, com destaque para a resistência bacteriana. Apresentamos aqui, uma abordagem abrangente e ainda não relatada, com o objetivo de estabelecer uma análise crítica minuciosa das bulas de 433 antimicrobianos destinados a aves, bovinos e suínos comercializados no Brasil, em relação à legislação vigente. As frequências de conformidades foram comparadas pelo teste de qui-quadrado ( $X^2$ ) global, resultando em 78 contrastes, para cada grupo de dados, que foram avaliados por aproximação à normal ( $\alpha=0,05$ ). A discriminação entre as frequências foi realizada pelo estudo dos contrastes e pela aproximação à normal *post hoc*, utilizando a correlação de Bonferroni para estimativa do  $z$  crítico. Houve diferença significativa entre os diferentes requisitos ( $p<0,05$ ), sendo considerados críticos: informações sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética, pois apenas 1,2 % das bulas abordavam o tema, bem como as advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos; legenda uso veterinário; condições de armazenamento; e declaração de venda sob receita veterinária, com 100 %, 97,9 %, 72,5 % e 80,6 % de não

conformidades, respectivamente. Essas constatações reforçam a necessidade urgente de ações para o atendimento aos requisitos legais de bulas, pois tal instrumento é, sem dúvida, ponto-chave para a garantia da segurança e qualidade de alimentos.

**Palavras-chave:** Alimentos de origem animal; Informação de saúde ao consumidor; Resistência bacteriana a antibióticos; Segurança e qualidade dos alimentos.

### **Abstract**

The presence of residues in food due to the irrational use of veterinary drugs in farm animals is recognized as a global threat to consumer health, with emphasis on bacterial resistance. Here, we present a comprehensive and not yet reported approach, with the objective of establishing a detailed critical analysis of the instructions for 433 antimicrobials for poultry, cattle and pigs marketed in Brazil, in relation to the current legislation. The frequencies of conformities were compared by the global chi-square test ( $X^2$ ), resulting in 78 contrasts, for each group of data, which were evaluated by approximation to normal ( $\alpha=0.05$ ). The discrimination between the frequencies was performed by studying the contrasts and by approaching the normal *post hoc*, using the Bonferroni correlation to estimate the critical  $z$ . There was a significant discrepancy between the different requirements ( $p<0.05$ ), with information on pharmacodynamics and pharmacokinetics being considered critical, as only 1.2 % of the package inserts addressed this topic, as well as warnings, precautions, side effects, contraindications, drug interactions and antidotes; legend for veterinary use; storage conditions; and sales declaration under veterinary prescription, with 100 %, 97.9 %, 72.5 % and 80.6 %, respectively, of non-conformities. These findings reinforce the urgent need for action to meet legal requirements of the package inserts, which are undoubtedly a key point for ensuring food safety and quality.

**Keywords:** Foods of animal origin; Consumer health information; Antibacterial drug resistance; Food safety and quality.

### **Resumen**

La presencia de residuos en los alimentos provenientes del uso irracional de medicamentos veterinarios en animales de granja se reconoce como una amenaza global para la salud del consumidor, con énfasis en la resistencia bacteriana. A continuación, se presenta, en un enfoque integral y aún no reportado, un análisis crítico exhaustivo de las instrucciones para 433 antimicrobianos destinados a aves, bovinos y porcinos comercializados en Brasil, de acuerdo con la legislación vigente. Las frecuencias de las conformidades se compararon

mediante la prueba del chi-cuadrado global ( $X^2$ ), resultando en 78 contrastes, para cada grupo de datos evaluados por aproximación a lo normal ( $\alpha=0,05$ ). La discriminación entre las frecuencias se realizó mediante el estudio de los contrastes y acercándose a la normal *post hoc*, utilizando la correlación de Bonferroni para estimar la  $z$  crítica. Hubo una diferencia significativa entre los diferentes requisitos ( $p<0,05$ ), considerándose crítico: información sobre farmacodinamia y farmacocinética, ya que solo el 1,2 % de los prospectos abordaban el tema, así como advertencias, precauciones, efectos secundarios, contraindicaciones, interacciones farmacológicas y antidotos; leyenda para uso veterinario; condiciones de almacenaje; y declaración de venta bajo prescripción veterinaria, con 100 %, 97,9 %, 72,5 % y 80,6 % de no conformidades, respectivamente. Estos hallazgos refuerzan la urgente necesidad de acciones para el cumplimiento de los requisitos legales para los prospectos de los envases, ya que este instrumento es sin duda un punto clave para garantizar la seguridad y la calidad de los alimentos.

**Palabras clave:** Alimentos de origen animal; Información de salud del consumidor; Resistencia bacteriana a los antibióticos; Seguridad y calidad de los alimentos.

## 1. Introdução

O Brasil assume uma posição de protagonismo no comércio internacional de alimentos (United States Department of Agriculture, 2020). Prevê-se que, em 2021, o Produto Interno Bruto (PIB) para a pecuária aumentará em 5 % (Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada, 2020). Em resposta às projeções da população mundial, que em 2050 poderá atingir cerca de 10 bilhões de pessoas (Food and Agriculture Organization of United States, 2018), vislumbra-se, uma perspectiva favorável para o país na ampliação do fornecimento de alimentos, pois, a partir de uma dieta diária com 40 g de proteína animal, a produção esperada nesse futuro próximo atenderia apenas aproximadamente 8 bilhões de indivíduos (Gilland, 2002).

Diante desta tendência, o Brasil que já está entre os três maiores mercados consumidores de antimicrobianos veterinários (Van Boeckel et al., 2015) tende a expandir concomitantemente a demanda destes produtos destinados ao tratamento efetivo das doenças dos animais. Além disso, de 2010 a 2030, é esperado que a utilização mundial de antimicrobianos na produção experimente um acréscimo de, no mínimo, 67 % (Van Boeckel et al., 2015). Neste cenário de mudanças, entretanto, é imprescindível o respeito às boas práticas veterinárias. Caso contrário, o uso extensivo e indiscriminado destes medicamentos pode contribuir para a presença de resíduos nos alimentos acima dos limites máximos

permitidos e desencadear efeitos, tais quais, resistência microbiana (Caniça et al., 2019), responsável por cerca de 700.000 mortes/ano em todo mundo, e que em 2050 pode atingir a quantia de 10 milhões de óbitos, ultrapassando em número, o câncer, a cólera, o diabetes e outras doenças (O'Neill, 2016); além de contaminação ambiental, perdas econômicas (Caniça et al., 2019), dentre outras.

Nesse aspecto, a bula que acompanha o produto veterinário ou aquela fornecida por meios eletrônicos é uma importante ferramenta, visto que apresenta informações sobre o período de carência, dosagem e a espécie alvo com as indicações de uso, via de administração e duração do tratamento (Rath, Martínez-Mejia & Schröder, 2015), impactando na prevenção e consequente exposição do consumidor aos resíduos. Além disso, a adoção correta destas instruções vai ao encontro das modificações vivenciadas nos padrões de consumo, principalmente na exigência do consumidor quando da sua escolha por alimentos com efeitos positivos a sua saúde (Layman, 2014).

Há um consenso global e grande interesse no desenvolvimento de políticas públicas para o uso prudente dos agentes antimicrobianos (World Organisation for Animal Health, 2020). Recentemente, no Brasil, o Ministério da Saúde criou o Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2017), e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária (Instrução Normativa nº 41, de 23 de outubro de 2017). Apesar desses esforços, na medicina veterinária, ainda hoje a situação é preocupante, diante do extensivo enfoque no monitoramento da presença das substâncias químicas a fim de identificar seu uso irracional. No entanto, existem outros caminhos, até o momento não exigidos, aliados a promoção da segurança de alimentos, dentre eles, a retenção da prescrição na venda de tais fármacos (Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009).

Frente a uma visão ampliada da temática dos resíduos, acreditamos que a sua prevenção inicia estrategicamente com a disponibilização e o entendimento conciso das instruções dispostas nos textos das bulas. Vários estudos foram publicados no Brasil quanto a medicina humana (Gonçalves et al., 2002; Silva et al., 2006; Paula et al., 2009). Já na medicina veterinária, até onde sabemos, nenhuma publicação apresentou um número abrangente de bulas de antimicrobianos utilizados em animais de produção e uma abordagem metodológica completa. Assim, o objetivo desta pesquisa foi estabelecer uma análise crítica bem detalhada e rigorosa da qualidade das informações disponíveis nas bulas de antimicrobianos de uso veterinário comercializados no Brasil, tendo como referência as

exigências legais vigentes, com a perspectiva de um controle efetivo da segurança e uma estratégia promissora de saúde pública para evitar resíduos em alimentos.

## 2. Material e Métodos

Para a coleta de dados, foi analisado, nesta pesquisa de caráter descritivo quantitativo, um total de 433 bulas digitais selecionadas diretamente por meio do acesso público ao mecanismo de busca presente no Compêndio de Produtos Veterinários (CPVS), obtidas no site do Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Saúde Animal (SINDAN), em 2017 (Pereira et al., 2018). Foram consideradas a especificação “Todos” para “Laboratório” e “Princípio Ativo”. Já no filtro “Classe Terapêutica” foi selecionada a opção “Antimicrobianos gerais; antifúngicos e antiprotozoários (coccídios, flagelados)” e no filtro “Espécie Animal” foi escolhida a espécie de interesse (aves, bovinos ou suínos) (Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal, 2017).

A partir dos resultados, consultou-se a bula de cada produto, sendo analisadas aquelas correspondentes aos antimicrobianos que, neste estudo, considerou-se como todo produto que apresentou em sua fórmula no mínimo um item na Fórmula cuja descrição nas Indicações relacionava-se à atividade antimicrobiana, inclusive os antissépticos. Não fizeram parte do escopo aqueles com atividades antifúngica e antiprotozoária.

A análise do perfil de conformidade das bulas pautou-se na legislação brasileira vigente, representada pelo Decreto nº 5.053 de 2004 (Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004) e pela Instrução Normativa nº 26 de 2009 (Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009). Diante dos requisitos obrigatórios, elaborou-se planilhas de avaliação (*check lists*) com as informações de cada bula analisada, tanto separadamente para cada uma das três espécies animais, quanto para o total. De acordo com os Incisos I a XII e XVI, do artigo 39, do Capítulo VII DA ROTULAGEM, do referido Decreto, foram relacionados os itens indispensáveis na elaboração das bulas.

Os Incisos XIII a XV, que dispõem sobre a identificação de partida, datas de fabricação e vencimento, não foram considerados neste estudo, uma vez que as bulas consultadas não se referiam a lotes comerciais específicos. Quanto ao inciso XVI, apenas aquelas que apresentavam a legenda “PRODUTO IMPORTADO” foram incluídas, pois a causa da omissão dessa informação é desconhecida, isto é, se ocorreu por erro ou não aplicabilidade nos produtos de origem nacional.

Com relação aos requisitos descritos nos Incisos IV, VII, VIII e IX, embora

possuísem condicionantes como “quando couber”, “quando for o caso” e “quando existir”, foram julgados como obrigatórios, devido a sua importância no cenário do emprego de antimicrobianos.

Referente à Instrução Normativa nº 26 de 2009 (Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009), foi analisado o artigo 20, do Capítulo III “DAS DISPOSIÇÕES FINAIS” que estipulou: “Na bula do produto antimicrobiano de uso veterinário, devem constar informações resumidas sobre a farmacodinâmica e farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s)”.

Por fim, ressalta-se que, para cada bula, os requisitos regulamentados foram classificados como conforme (C) ou não conforme (NC), atribuindo-se esta última categoria às hipóteses em que ao menos um dos tópicos de um mesmo requisito não foi atendido. Tais dados foram contabilizadas num banco de dados, com o auxílio do software Microsoft Office Excel® (versão 2013; Microsoft Corp, Redmond, WA, EUA).

## **2.1 Análise dos resultados**

Foram analisados os percentuais de C e NC para os requisitos contidos nas legislações avaliadas, em cada bula, nas espécies do escopo – aves, bovinos e suínos, bem como no total. Além disso, verificou-se o perfil de conformidade também do total de bulas de acordo com o período de registro do medicamento: anterior (1944 a 2003) ou posterior (2004 a 2015) a publicação do Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004.

Por fim, foram comparadas as frequências de C e NC alcançadas tanto para os diferentes requisitos numa mesma espécie e total, quanto e para as frequências de um mesmo requisito em diferentes espécies, utilizando o teste estatístico não paramétrico de qui-quadrado ( $X^2$ ) global ( $\alpha=0,05$ ). Diante de diferenças significativas, os contrastes foram avaliados *post hoc* pela aproximação à normal, considerando a correção de Bonferroni (1960) para estimativa do  $z$  crítico (Cochran, 1954; Macdonald & Gardner RC, 2000; Sharpe, 2015).

## **3. Resultados e Discussão**

### **3.1 Caracterização das bulas**

Foram contabilizados em números absolutos totais, 179 produtos destinados às aves, 306 para bovinos e 303 para suínos, dos quais 155, 289 e 294, nesta ordem, corresponderam a

antimicrobianos, de acordo com os critérios de inclusão relatados anteriormente. A soma dos produtos selecionados como antimicrobianos para as três espécies animais (n=738) não correspondeu ao total de bulas analisadas (n=443), pois um mesmo medicamento possuía indicação para diferentes espécies.

Quanto as exigências do Decreto 5.053 de 2004 (Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004), somente 385 bulas apresentaram a informação sobre às datas de registro em conjunto aos outros requisitos do inciso X (nome do órgão registrante, número e data do registro), número este que representa o universo considerado. As bulas analisadas possuíam as datas de registro entre 1944 e 2015. Ainda, observou-se um número significativo com datas entre 1944 e 2000 (n=255; 66,4 % no total; n=142; 76,1 % das bulas de produtos para aves, n= 250; 65,2 % bovinos e n= 263; 66,2 % para suínos), período anterior à legislação supracitada.

No que tange à localização, ante a ausência dos nomes, endereços e CNPJ das empresas detentoras do registro, as Unidades Federativas brasileiras foram constatadas a partir dos registros dos responsáveis técnicos. 341 bulas continham essa informação possibilitando a constatação de que as empresas, concentraram-se nas regiões Sul e Sudeste, além de Goiás, sendo o estado de São Paulo aquele com o maior número, seguido por Minas Gerais, representando 71,8 % e 12,3 % do total de bulas, respectivamente. Já os demais estados foram responsáveis individualmente por percentuais inferiores a 5 %.

Diante dos princípios ativos contidos nas formulações das bulas foi possível fixar a frequência de produtos por classe de antimicrobiano (Tabela 1).

**Tabela 1.** Número de bulas e estabelecimentos fabricantes por classe de antimicrobiano, espécie e total.

Classe de Antimicrobiano	Número de Bulas	Percentual (%)	Número de Estabelecimentos
<b>Aves</b>			
Associações	42	27,1	18
Tetraciclinas	24	15,5	15
Fluoroquinolonas/Quinolonas	19	12,3	14
Aminoglicosídeos	15	9,7	10
Beta-lactâmicos	14	9,0	10
Sulfonamidas	13	8,4	10
Outras	13	8,4	9
Lincosamidas	7	4,5	5
Macrolídeos	6	3,9	4
Anfenicóis	2	1,3	1
<b>Total</b>	<b>155</b>	<b>100,0</b>	<b>44</b>
<b>Bovinos</b>			
Associações	103	35,6	39

Beta-lactâmicos	55	19,0	29
Tetraciclina	45	15,6	32
Fluoroquinolonas/Quinolonas	32	11,1	22
Aminoglicosídeos	25	8,7	16
Macrolídeos	10	3,5	8
Anfenicóis	9	3,1	8
Sulfonamidas	6	2,1	6
Outras	4	1,4	4
<b>Total</b>	<b>289</b>	<b>100,0</b>	<b>59</b>
<b>Suínos</b>			
Associações	96	32,7	33
Tetraciclina	51	17,3	31
Beta-lactâmicos	38	12,9	24
Fluoroquinolonas/Quinolonas	31	10,5	22
Aminoglicosídeos	25	8,5	16
Outras	20	6,8	11
Macrolídeos	12	4,1	9
Anfenicóis	10	3,4	9
Lincosamidas	6	2,0	4
Sulfonamidas	5	1,7	5
<b>Total</b>	<b>294</b>	<b>100,0</b>	<b>53</b>
<b>Total</b>			
Associações	138	31,9	43
Beta-lactâmicos	65	15,0	30
Tetraciclina	61	14,1	38
Fluoroquinolonas/Quinolonas	51	11,8	26
Aminoglicosídeos	36	8,3	22
Outras	24	5,5	14
Anfenicóis	17	3,9	11
Macrolídeos	17	3,9	12
Sulfonamidas	17	3,9	12
Lincosamidas	7	1,6	5
<b>Total</b>	<b>433</b>	<b>100,0</b>	<b>62</b>

Fonte: Elaboração dos autores (2020).

Evidenciou-se que as classes mais frequentes (beta-lactâmicos, tetraciclina e fluoroquinolonas/quinolonas) são também empregadas na medicina humana, o que potencializa o problema global da resistência bacteriana.

Cumprido destacar as associações de diferentes classes de antimicrobianos, de forma que este grupo foi estratificado para melhor análise (Tabela 2).

**Tabela 2.** Número de bulas e estabelecimentos fabricantes por associação de classes de antimicrobianos, espécie e total.

Classe de Antimicrobiano	Número de Bulas	Percentual (%)	Número de Estabelecimentos
<b>Aves</b>			
Sulfonamidas/Outras	13	31,0	12
Tetraciclinas/Sulfonamidas/Outras	8	19,0	5
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	6	14,3	3
Tetraciclinas/Outras	3	7,1	3
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	3	7,1	3
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	2	4,8	2
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	2	4,8	1
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	2	4,8	2
Aminoglicosídeos/Outras	1	2,4	1
Beta-lactâmicos/Tetraciclinas	1	2,4	1
Fluoroquinolonas/Quinolonas/Outras	1	2,4	1
<b>Total</b>	<b>42</b>	<b>100,0</b>	<b>18</b>
<b>Bovinos</b>			
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	54	52,4	21
Sulfonamidas/Outras	19	18,4	18
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	7	6,8	6
Aminoglicosídeos/Outras	6	5,8	5
Aminoglicosídeos/Macrolídeos	4	3,9	3
Tetraciclinas/Outras	3	2,9	3
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	3	2,9	3
Beta-lactâmicos/Outras	2	1,9	2
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	2	1,9	2
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas/Outras	1	1,0	1
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	1	1,0	1
Tetraciclinas/Sulfonamidas	1	1,0	1
<b>Total</b>	<b>103</b>	<b>100,0</b>	<b>38</b>
<b>Suínos</b>			
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	37	38,5	16
Sulfonamidas/Outras	23	24,0	18
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	8	8,3	4
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	6	6,3	5
Tetraciclinas/Sulfonamidas/Outras	6	6,3	5
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	4	4,2	3
Tetraciclinas/Outras	2	2,1	2
Aminoglicosídeos/Outras	2	2,1	2
Aminoglicosídeos/Tetraciclinas	2	2,1	2
Macrolídeos/Sulfonamidas	2	2,1	2
Beta-lactâmicos/Outras	1	1,0	1
Fluoroquinolonas/Quinolonas/Outras	1	1,0	1
Beta-lactâmicos/Tetraciclinas	1	1,0	1
Macrolídeos/Sulfonamidas/Outras	1	1,0	1
<b>Total</b>	<b>96</b>	<b>100,0</b>	<b>33</b>
<b>Total</b>			
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos	55	39,9	21

Sulfonamidas/Outras	28	20,3	23
Aminoglicosídeos/Lincosamidas	8	5,8	4
Tetraciclina/Sulfonamidas/Outras	8	5,8	5
Aminoglicosídeos/Sulfonamidas	7	5,1	6
Aminoglicosídeos/Outras	7	5,1	6
Tetraciclina/Outras	5	3,6	4
Aminoglicosídeos/Macrolídeos	4	2,9	3
Aminoglicosídeos/Beta-lactâmicos/Outras	4	2,9	3
Aminoglicosídeos/Tetraciclina	3	2,2	3
Beta-lactâmicos/Outras	2	1,4	2
Macrolídeos/Sulfonamidas	2	1,4	2
Aminoglicosídeos/Tetraciclina/Outras	1	0,7	1
Fluoroquinolonas/Quinolonas/Outras	1	0,7	1
Tetraciclina/Sulfonamidas	1	0,7	1
Beta-lactâmicos/Tetraciclina	1	0,7	1
Macrolídeos/Sulfonamidas/Outras	1	0,7	1
<b>Total</b>	<b>138</b>	<b>100,0</b>	<b>44</b>

Fonte: Elaboração dos autores (2020).

Na perspectiva das associações, novas classes de antimicrobianos assumiram destaque, incluindo os aminoglicosídeos e as sulfonamidas, também utilizados na medicina humana. Tal separação minuciosa pode direcionar o escopo dos programas de monitoramento de resíduos em produtos de origem animal no Brasil, contribuindo para a segurança de alimentos e consequentemente para a saúde pública.

### 3.2 Perfil de conformidade para os requisitos normativos

Na Tabela 3 foram atribuídos os percentuais de C e NC para cada requisito regulamentado, por espécie e total. O perfil de conformidade das bulas referente às diferentes espécies não diferiu significativamente para um mesmo requisito ( $p > 0,05$ ). Assim, a discussão a seguir foi realizada considerando o total, pois este perfil contemplou as três espécies dessa pesquisa. Curiosamente, quando avaliadas as frequências de C e NC das bulas dos diferentes requisitos numa mesma espécie ou no total, foram evidenciadas diferenças significativas ( $p < 0,05$ ). Nesse caso, as frequências foram discriminadas por meio de contrastes pela aproximação à normal *post hoc*, de forma que 78 contrastes foram analisados para cada grupo de dados - aves, bovinos, suínos e total.

**Tabela 3.** Perfis de conformidades e não conformidades das bulas de antimicrobianos destinados aves, bovinos, suínos e total, por requisito regulamentado.

Requisito	Aves (n=155)		Bovinos (n=289)		Suínos (n=294)		Total (n=433)	
	%C	%NC	%C	%NC	%C	%NC	%C	%NC
<b>I</b>	100 <sup>A,a</sup>	0,0	100,0 <sup>A,a</sup>	0,0	100,0 <sup>A,a</sup>	0,0	100,0 <sup>A,a</sup>	0,0
<b>II</b>	2,6 <sup>E,a</sup>	97,4	1,0 <sup>E,a</sup>	99,0	2,7 <sup>F,a</sup>	97,3	2,1 <sup>F,a</sup>	97,9
<b>III</b>	99,4 <sup>A,a</sup>	0,6	99,7 <sup>A,a</sup>	0,3	99,7 <sup>A,a</sup>	0,3	99,8 <sup>A,a</sup>	0,2
<b>IV</b>	82,6 <sup>C,a</sup>	17,4	77,5 <sup>B,a</sup>	22,5	78,9 <sup>C,a</sup>	21,1	80,1 <sup>C,a</sup>	19,9
<b>V</b>	90,3 <sup>B,a</sup>	9,7	81,3 <sup>B,a</sup>	18,7	83,3 <sup>C,a</sup>	16,7	84,3 <sup>B,a</sup>	15,7
<b>VI</b>	0,0 <sup>E,a</sup>	100,0	0,0 <sup>E,a</sup>	100,0	0,0 <sup>F,a</sup>	100,0	0,0 <sup>G,a</sup>	100,0
<b>VII</b>	14,8 <sup>D,a</sup>	85,2	23,2 <sup>D,a</sup>	76,8	19,0 <sup>E,a</sup>	81,0	19,4 <sup>E,a</sup>	80,6
<b>VIII</b>	85,2 <sup>BC,a</sup>	14,8	89,6 <sup>B,a</sup>	10,4	89,1 <sup>B,a</sup>	10,9	88,0 <sup>B,a</sup>	12,0
<b>IX</b>	20,6 <sup>D,a</sup>	79,4	31,5 <sup>C,a</sup>	68,5	27,2 <sup>D,a</sup>	72,8	27,5 <sup>D,a</sup>	72,5
<b>X</b>	91,6 <sup>B,a</sup>	8,4	86,5 <sup>B,a</sup>	13,5	89,5 <sup>B,a</sup>	10,5	88,7 <sup>B,a</sup>	11,3
<b>XI</b>	0,0 <sup>E,a</sup>	100,0	0,0 <sup>E,a</sup>	100,0	0,0 <sup>F,a</sup>	100,0	0,0 <sup>G,a</sup>	100,0
<b>XII</b>	100,0 <sup>A,a</sup>	0,0						
<b>Art. 20</b>	0,0 <sup>E,a</sup>	100,0	1,4 <sup>E,a</sup>	98,6	1,4 <sup>F,a</sup>	98,6	1,2 <sup>F,a</sup>	98,8

n: número de bulas analisadas; C: conforme; NC: não conforme; Do Decreto nº 5.053 de 2004: I - nome completo do produto (marca mais complemento); II - legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque; III - descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos; IV - indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso; V - doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso; VI - advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos; VII - condições de armazenamento (temperatura, quando for o caso); VIII - período de carência (quando existir); IX - declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso); X - nome do órgão registrante, número e data do registro; XI - nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado; XII - nome e número do registro profissional do responsável técnico; Da Instrução Normativa nº 26 de 2009: Art. 20 – informações resumidas sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s). Frequências indicadas por uma mesma letra minúscula na horizontal e por uma mesma letra maiúscula na vertical indicam que as mesmas não diferiram entre si pelo teste de  $X^2$  e na aproximação à normal *post hoc* ( $p > 0,05$ ). Fonte: Elaboração dos autores (2020).

A seguir, discutimos os requisitos com maiores índices de C, seguidos daqueles com maiores frequências de NC.

No tocante ao requisito XVI (legenda: "PRODUTO IMPORTADO", em destaque, quando se tratar de produto importado), em somente 0,2 % das bulas constava esta informação. Entretanto, a análise destacada não permitiu que fosse avaliada a conformidade deste requisito.

Já o item XII (nome e número do registro profissional do responsável técnico), apresentou 100 % de conformidade. Deste total, 75,1 % atribuía a responsabilidade técnica aos médicos veterinários e 24,9 % aos farmacêuticos. De acordo com o Decreto nº 5.053 de 2004 (Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004), a responsabilidade técnica apenas é exclusiva do médico veterinário nas hipóteses de fabricação de produto biológico e comercialização ou distribuição do produto acabado. Por sua vez, a responsabilidade é exigida ao farmacêutico ou

químico industrial somente quando fabricado produto farmoquímico.

Da mesma maneira, o requisito III (descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos) também obteve índice elevado de conformidade - 99,8 % das bulas cumpriram com essa exigência. Porém, foram evidenciadas algumas deficiências, tais quais: divergência de informações apresentadas nos itens “Fórmula” e em “Princípio(s) ativo(s)”, isto é, uma mesma bula apontou um agente ativo diverso daquele apresentado na formulação do produto; distorção na classificação da função de cada ingrediente na formulação, sendo atribuída como substância principal em “Princípio(s) ativo(s)” outra que não se enquadra; presença de ingredientes não componentes do medicamento no campo “Princípio(s) ativo(s)”; inserção da denominação “Outros” a alguns ingredientes em “Princípio(s) ativo(s)”, o que impossibilitou a identificação desta categoria; por último, equívoco entre as informações dispostas no campo “Princípio(s) ativo(s)”, contendo a classe terapêutica e não o(s) ingrediente(s) ativo(s) da formulação.

Por sua vez, o requisito VIII estava ausente em 12,0 % das bulas. O período de carência de um medicamento veterinário, nada mais é do que o intervalo de tempo devido para eliminação do ativo, em conformidade com o limite máximo permitido, após a última administração (Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009). Seu conhecimento e aplicação são de grande importância, pois quantidades acima do limite nos produtos de origem animal refletem o não cumprimento das boas práticas veterinárias, principalmente quanto às informações constantes na bula (Rath, Martínez-Mejia & Schröder, 2015). De maneira geral, apesar deste requisito não ter demonstrado elevado percentual de NC, tal indicador é muito preocupante e impacta em grande alerta, diante da sua relação direta com problemática de resíduos em alimentos. Dessa forma, não é surpresa que os últimos resultados dos programas brasileiros de monitoramento reportem a presença de resíduos de antimicrobianos acima dos limites máximos permitidos em alimentos de origem animal (Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2009; Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2020).

Acrescenta-se nessa discussão o viés econômico decorrente da resistência bacteriana em animais de produção, que pode influenciar negativamente a produtividade, seja pela potencialização de doenças sem tratamento e até mesmo por exigências alfandegárias, comprometendo as exportações, notadamente aquelas dos países de baixa e renda média (The World Bank, 2017). Tal situação adquire maior alcance se considerarmos que, o Brasil, em 2019, consolidou-se como o maior exportador de carne bovina e de frango (United States Department of Agriculture, 2020).

Outro ponto relevante identificado foi a atribuição de períodos de carência distintos para produtos injetáveis com os mesmos princípios ativos, porém, de diferentes empresas. Por exemplo, nas associações dos antimicrobianos penicilina G sódica, penicilina G clemisol e diidroestreptomicina foram estabelecidos de 28 a 56 dias para o abate e de oito a 27 dias para o leite. No entanto, Lees & Toutain (2012) relataram que distintos veículos ou excipiente impactam no estabelecimento do período de carência, ainda que os princípios ativos sejam iguais.

Por último, destaca-se que até 2009, era aceitável a utilização de referências reconhecidas internacionalmente na obtenção do registro de um produto veterinário no MAPA (Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004). Esta situação pode esclarecer as divergências em dois produtos para o tratamento de mastite, por exemplo: uma bula apresentava período de carência para leite e para abate, enquanto a outra estipulou somente para o leite. Outro caso refere-se a um produto indicado para bovinos, que não esclareceu se o prazo prescrito se destinava ao leite ou abate. Ainda, observou-se produtos sem o período de retirada para todas espécies indicadas, além de igual prazo para todas espécies. A partir da vigência Instrução Normativa nº 26 de 2009 (Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009), estudos para o estabelecimento do período de carência passaram a ser exigidos, ainda assim, provavelmente existam bulas não atualizadas de acordo com tais exigências legais. Spisso, Nóbrega & Marques (2009) reforçam a necessidade de estudos direcionados, uma vez que há possibilidade de diferenças entre os perfis metabólitos para diferentes raças de animais, provenientes de áreas geográficas de climas tropicais e temperados.

Considerando o requisito V (doses por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso), houve conformidade de 84,3 % das bulas, mas a dosagem estava estabelecida por quilo de peso vivo, sem indicação da espécie animal, em alguns casos. Também foram identificadas bulas nas quais o período de tratamento não estava claramente definido, sendo apresentados somente os dizeres “Recomenda-se a continuidade do tratamento até 48 horas após o desaparecimento dos sintomas clínicos”. Acreditamos na importância da informação de um período de tratamento após o qual, permanecidos os sintomas, seria recomendada nova avaliação por médico veterinário, como evidenciado em algumas das bulas.

Sabe-se que a resposta terapêutica desejada na administração do medicamento veterinário está diretamente relacionada à dose correta (Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, 2008). Neste aspecto, o requisito IV, foi atendido em 80,1 % das bulas. Entretanto, nem todas as indicações relacionavam com clareza os agentes etiológicos às

espécies animais suscetíveis e à finalidade.

Ainda que o requisito X apresentou 88,7 % de conformidade, o requisito XI (nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado), não estava por completo, indicando 100,0 % NC. Estas informações são de grande relevância, já que se relacionam à legalidade e origem do produto veterinário. Em acréscimo, constata-se que a inexistência destes dados compromete o canal de comunicação entre o usuário e as empresas que fabricam e comercializam tais medicamentos.

Atenção especial deve ser dispensada aos dados de farmacocinética e farmacodinâmica do total de bulas antimicrobianos utilizados. Observamos um resultado muito assustador, pois apenas 1,2 % apresentam tal conteúdo, todas de um mesmo estabelecimento. A importância da presença das características farmacológicas de modo completo nas bulas é relatada na literatura, já que estas informações instruem os profissionais na seleção do produto (Barcellos et al., 2009; Gonçalves et al., 2002).

No que tange ao requisito II, isto é, apresentação da legenda USO VETERINÁRIO escrita em destaque, 97,9 % das bulas estavam em desacordo. Do mesmo modo, este índice desperta grande preocupação, uma vez que a administração de medicamentos veterinários em humanos poderá provocar riscos à saúde, como por exemplo: concentrações normalmente superiores dos princípios ativos dos produtos e formulações veterinários podem apresentar veículos e excipientes diferentes (Oh, 2011). Da mesma maneira, antimicrobianos humanos não são indicados na medicina veterinária, seja em razão da inexistência do período de carência ou da especificidade para o tratamento humano em razão da natureza e particularidade das indicações (Brito & Lange, 2005).

Em relação às condições de armazenamento (item VII), 80,6 % das bulas estavam em NC. Esta é uma descoberta importante porque identificou-se informações superficiais, restritas a frases como: “Conservar em lugar seco, fresco e ao abrigo da luz solar, fora do alcance de crianças e de animais domésticos”. Considerando a extensa variação climática brasileira, ressalta-se a indicação da faixa de temperatura adequada para o armazenamento (Gonçalves et al., 2002). Além disso, um medicamento não armazenado de forma correta, ainda que dentro do prazo de validade, pode não estar apto ao consumo (Vaz, Freitas & Cirqueira, 2011), inclusive sem a estabilidade da sua fórmula farmacêutica (Ribeiro & Heineck, 2010).

Um número muito expressivo de NC também foi constatado para o requisito IX (72,5 %), relacionado à declaração de venda sob receita veterinária. Somente 6,2 % inseriram

a informação “venda sob prescrição do médico veterinário” escrita em destaque com letra maiúscula (Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004). Diferente da sistemática para medicamentos humanos (Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009), no Brasil, até o momento, não é obrigatória a retenção da prescrição de antimicrobianos veterinários quando da sua aquisição (Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009). Neste aspecto, Wannmacher (2012) destaca o impacto da prescrição na promoção do uso racional de medicamentos, coibindo a automedicação. Em uma futura reformulação nas legislações, e até mesmo na hipótese da criação de uma regulamentação específica, considera-se positiva a análise dos apontamentos aqui apresentados e discutidos.

O requisito VI (advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos) apresentou 100 % de NC, pois somente presença de todos estes componentes possibilitaria o status de conformidade. A partir de um aprofundamento sobre o item discutido, foram analisados os seis tópicos de maneira individualizada, o que revelou os percentuais de C para advertências, interações medicamentosas e efeitos colaterais, antídotos, precauções e contraindicações, quais sejam 1,4 %, 26,6 %, 29,8 %, 6,5 %, 65,1 % e 52,0 %, respectivamente.

Buscando mais informações a esse respeito é digno de nota que algumas empresas citaram erroneamente os conteúdos dos itens acima destacados. Cita-se o emprego de “efeitos colaterais, incompatibilidades, período de carência e contraindicações” como “precauções”, bem como o equívoco quanto às definições de efeito colateral e reação adversa. Uma possível solução seria uma delimitação destes conceitos por parte da legislação. Nesse sentido, observa-se a junção dos termos advertências e precauções pela regulamentação para medicamentos destinados a humanos (Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009) o que também poderia ser efetivado para medicamentos veterinários. Além disso, é necessário um maior aprofundamento do conteúdo disponibilizado, diante da superficialidade constatada. A literatura relata o aparente interesse da indústria em privilegiar as propriedades terapêuticas, em comparação aos demais componentes do texto das bulas (Bello, Montanha & Schenkel 2002).

Além das considerações acima sobre advertências e precauções, não se pode deixar de abordar os cuidados com a manipulação de antimicrobianos, especialmente quanto ao uso obrigatório e correto do Equipamento de Proteção Individual (EPI). Nos instrumentos avaliados, embora presentes as informações em questão, não houve destaque para os possíveis riscos à saúde acarretados pela sua não utilização, o que se depreende dos exemplos mais empregados, tais quais: “Utilizar equipamento de proteção individual (EPI) durante a

manipulação do produto” (1,4 %), “Ao misturar e manipular, use roupas protetoras, luvas impermeáveis e máscaras contra pó. Após a manipulação do produto os manipuladores devem lavar-se totalmente com água e sabão” (0,7 %), “Ao manusear o produto, evitar contato e inalação, bem como usar roupas protetoras, luvas e máscara. Lavar bem as mãos após o manuseio” (0,5 %) e “Pessoas que apresentam quadro asmático deverão manipular o produto com cuidado (0,2 %)”.

Mesmo que de grande relevância, poucas bulas enfatizaram os aspectos do medicamento, limitando-se a expressões do tipo: “Um possível escurecimento da solução pode ocorrer, o que não implica na perda da qualidade terapêutica do produto”, “O produto pode apresentar separação de fases e ligeiramente amarelado, o que não implica na perda de sua qualidade e eficiência” e “A mudança de cor no produto, não alteram a sua eficácia terapêutica”. Destaca-se que as bulas deveriam utilizar como referência o relatório técnico aprovado para o registro do produto no MAPA (Portaria nº 74, de 11 de junho de 1996), que contém a descrição oficial das suas características organolépticas e que auxilia a identificação de alterações ou falsificações (Caldeira, Neves & Perini 2008).

É plausível destacar que, a respeito das interações medicamentosas, foi observado um baixo número de bulas com tal informação técnica (26,6 %). Ainda que cumprido este requisito, foram detectadas informações discrepantes. Por exemplo, uma bula com registro no MAPA em 1986, com o princípio ativo clortetraciclina, apresentou os dizeres a seguir: “Não existe na literatura nenhuma citação de incompatibilidade do medicamento com qualquer outro composto utilizado na alimentação ou nos tratamentos fornecidos aos animais”. O mesmo fabricante, em outro produto registrado em 2012, pertencente a mesma classe terapêutica, consignou que “A absorção da doxiciclina pode ser afetada pela presença de hidróxido de alumínio, bicarbonato de cálcio, sais de cálcio e magnésio e preparações de ferro na ração e também quando associado a preparações vitamínicas que contenham esses minerais na fórmula”, dentre outros.

Informações quanto à destinação de medicamentos foram pouco presentes nas bulas e, em alguns casos, equivocadas, por exemplo, com indicação de descarte em lixo comum ou aterro, ou ainda superficiais, ao orientarem práticas como: “Destruir as embalagens vazias”, “Descartar as embalagens vazias convenientemente” e “Inutilizar e enterrar a embalagem após seu uso”. Tal cenário é alarmante, pois o descarte incorreto impacta gravemente os ecossistemas (Arnold et al., 2013). Uma possível solução seria a adoção do sistema de logística reversa (Lei nº 17.211, de 03 de julho de 2012).

Nota-se ainda critérios não alcançados pelas legislações. Dentre eles a uniformidade

do tipo e tamanho da letra, visto que algumas bulas apresentaram todo texto em itálico, outras quase que por completo em negrito, bem como parágrafos escritos com letras maiúsculas, e outros com minúsculas, situações que podem comprometer a legibilidade do conteúdo. Estas informações aliadas a linguagem técnica de difícil compreensão para os usuários em geral, podem provocar má compreensão e interpretação das informações ocasionando erros na utilização do medicamento (Padovani, Spinillo & Miranda, 2008; Paula et al., 2009). Spinillo, Padovani & Lanzoni (2010) pontuaram que a omissão da legislação, neste caso, estimula a negligência por parte das indústrias.

As supracitadas padronização e adequabilidade da linguagem adquirem uma maior relevância considerando que no Brasil, a aquisição de medicamentos sem a supervisão de um médico veterinário é comum, principalmente pelos pequenos produtores com baixa escolaridade, que utilizam sua experiência proveniente da atividade e/ou são incentivados pelos balconistas (Quessada et al., 2010).

Em uma investigação mais aprofundada, há outras questões que merecem atenção, como a avaliação do perfil de conformidade das bulas a partir dos diferentes requisitos regulamentados, considerando o período anterior e posterior à publicação do Decreto nº 5.053 de 2004 (Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004) (Tabela 4).

**Tabela 4.** Perfis de conformidades e não conformidades das bulas de antimicrobianos de uso veterinário, por requisito regulamentado, antes e após a publicação da legislação vigente.

Requisito	1944 - 2003 (n=324)		2004 - 2015 (n=61)	
	% C	% NC	% C	% NC
<b>I</b>	100,0 <sup>a</sup>	0,0	100,0 <sup>a</sup>	0,0
<b>II</b>	2,5 <sup>a</sup>	97,5	1,6 <sup>a</sup>	98,4
<b>III</b>	99,7 <sup>a</sup>	0,3	100,0 <sup>a</sup>	0,0
<b>IV</b>	78,1 <sup>a</sup>	21,9	83,6 <sup>a</sup>	16,4
<b>V</b>	84,0 <sup>a</sup>	16,0	88,5 <sup>a</sup>	11,5
<b>VI</b>	0,0 <sup>a</sup>	100,0	0,0 <sup>a</sup>	100
<b>VII</b>	17,6 <sup>b</sup>	82,4	36,1 <sup>a</sup>	63,9
<b>VIII</b>	88,9 <sup>a</sup>	11,1	83,6 <sup>a</sup>	16,4
<b>IX</b>	31,5 <sup>a</sup>	68,5	19,7 <sup>a</sup>	80,3
<b>X</b>	100,0 <sup>a</sup>	0,0	100,0 <sup>a</sup>	0,0
<b>XI</b>	0,0 <sup>a</sup>	100,0	0,0 <sup>a</sup>	100,0
<b>XII</b>	100,0 <sup>a</sup>	0,0	100,0 <sup>a</sup>	0,0
<b>Art. 20</b>	0,0 <sup>b</sup>	100,0	8,2 <sup>a</sup>	91,8

n: número de bulas analisadas; C: conforme; NC: não conforme; Do Decreto nº 5.053 de 2004: I - nome

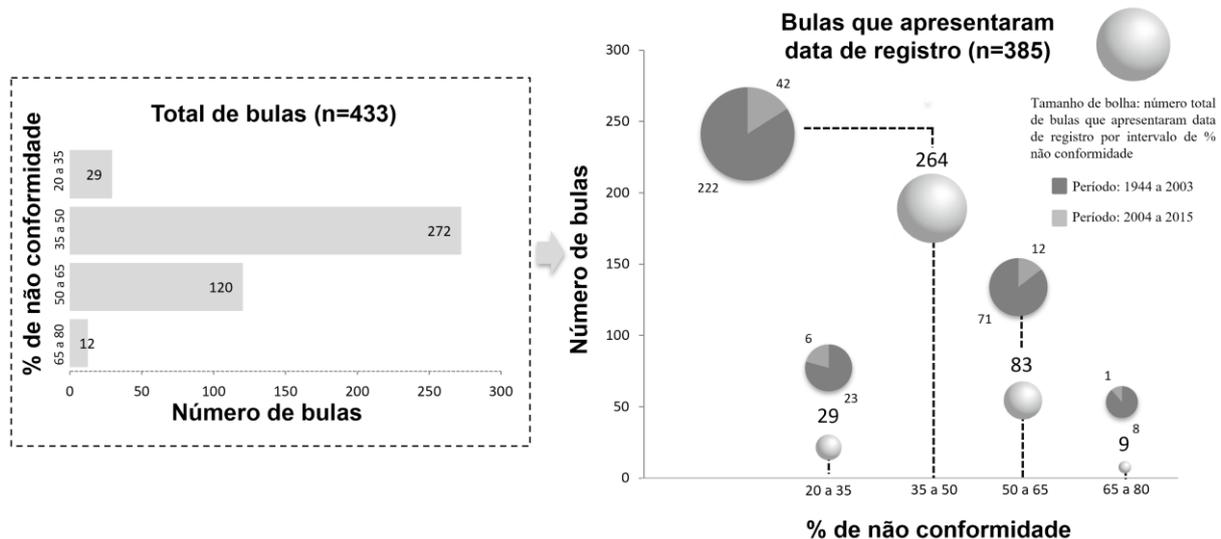
completo do produto (marca mais complemento); II - legenda USO VETERINÁRIO, escrita em destaque; III - descrição dos ingredientes ativos e respectivos quantitativos; IV - indicações detalhadas, quando couber, dos agentes etiológicos e das espécies animais susceptíveis, da finalidade e do uso; V - doses, por espécie animal, forma de aplicação, duração do tratamento e instruções de uso; VI - advertências, precauções, efeitos colaterais, contraindicações, interações medicamentosas e antídotos; VII - condições de armazenamento (temperatura, quando for o caso); VIII - período de carência (quando existir); IX - declaração de venda sob receita veterinária (quando for o caso); X - nome do órgão registrante, número e data do registro; XI - nome, endereço e CNPJ do estabelecimento detentor do registro, ou do representante do importador, ou do distribuidor exclusivo, e do fabricante, mesmo quando terceirizado; XII - nome e número do registro profissional do responsável técnico; Da Instrução Normativa nº 26 de 2009: Art. 20 – informações resumidas sobre a farmacodinâmica e a farmacocinética do(s) seu(s) insumo(s) farmacêutico(s) ativo(s). Frequências indicadas por uma mesma letra minúscula na horizontal indicam que as mesmas não diferiram entre si pelo teste de  $X^2$  e na aproximação à normal post hoc ( $p > 0,05$ ). Fonte: Elaboração dos autores (2020).

Os dados detalhados na Tabela 4 expressam um perfil similar de C e NC ( $p > 0,05$ ), exceto para o requisito VII (condições de armazenamento) e o artigo 20 da Instrução Normativa nº 26 de 2009 (Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009), que exibiram frequências de C e NC estatisticamente diferentes ( $p < 0,05$ ), com maiores frequências de C após a publicação da legislação. Contrariando as expectativas, mesmo diante do novo marco legal, os resultados não expressaram uma adequação dos fabricantes aos novos critérios.

### **3.3 Perfil de conformidade em relação às bulas analisadas**

A Figura 1 deixa claro que, do total de bulas analisadas ( $n=433$ ), a maioria ( $n=272$ ; 62,8 %) apresentou de 35 % a 50 % de NC conforme a legislação vigente e nenhum produto está abaixo de 23,1 % de NC. Desde modo, não encontramos qualquer amostra com o valor ideal de 100 % de C de acordo com os requisitos legais preestabelecidos. A pesquisa evidencia ainda que, o maior percentual de NC foi de 76,9 %. Analisamos também as bulas que apresentaram registro no MAPA ( $n=385$ ) até o ano de 2003 ( $n=324$ ) e posteriores a 2004 ( $n=61$ ). No primeiro intervalo, constatamos que 222 produtos (68,5 %) estavam entre 35 % a 50 % de NC; sendo que aproximadamente 93 %, registraram valor superior a 35 % de NC. Já para o segundo período os resultados são os seguintes: 68,9 % ( $n=42$ ) entre 35 % a 50 % de NC. Que seja do nosso conhecimento, até agora, apenas dois estudos abordaram essa temática no país, apresentando semelhantes descobertas, isto é, elevados índices de NC foram encontrados por Camapum et al. (2014) e Machado et al. (2017) ao estudarem 52 e 74 bulas de medicamentos veterinários, respectivamente, envolvendo diversos grupos farmacológicos.

**Figura 1.** Distribuição de frequência do total de bulas analisadas (n=433) em função do percentual (%) de não conformidade e do total de bulas que apresentaram data de registro, considerando os períodos anterior (n=324) e posterior (n=61) à publicação do Decreto nº 5.053 de 22 de abril de 2004.



Fonte: Elaboração dos autores (2020).

O quantitativo de bulas não conformes é impressionante e aponta deficiências importantes na qualidade das informações frente às legislações vigentes, fato que levanta uma questão intrigante: a bula é considerada pelos fabricantes uma ferramenta poderosa de informação para a prevenção dos resíduos em alimentos de origem animal ou é apenas um instrumento elaborado para o simples cumprimento legal? Nossa pesquisa foi idealizada para tentar responder essa pergunta e, certamente, percebemos a necessidade de um maior investimento durante a sua elaboração. As deficiências encontradas impactam diretamente no dever de instrução próprio das bulas, violando o direito à informação, conforme o artigo 6º, Inciso III do Código de Defesa do Consumidor (Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990).

Uma possível fragilidade da nossa proposta é a sua centralização aos conteúdos digitais das bulas fornecidos no CPVS. Entretanto, para que se possa ter uma visão mais ampla seria interessante também a análise das bulas oficiais, uma vez que constatada sua equivalência com àquelas ora analisadas, ressaltará a necessidade de intervenção do MAPA para a devida adequação destes instrumentos às legislações vigentes. Dos pontos fortes, destacamos o grande número de amostras, direcionadas aos antimicrobianos e a aplicação de testes estatísticos apropriados, esclarecidos à luz da ciência dos alimentos e da saúde, um passo além dos estudos anteriores.

#### **4. Considerações Finais**

Nossos resultados trazem avanços sem precedentes e apontam deficiências importantes na qualidade das informações das bulas analisadas, sendo que a grande parte (n=272; 62,8 %) apresentou de 35% a 50% de não conformidade, incluindo requisitos críticos. Ainda, não se observou diferenças significativas entre os perfis de conformidade das bulas registradas antes e após o marco regulatório deste tema. Tal fato é preocupante, se considerarmos a bula como fonte inicial ou mesmo única de instruções para efetivação da prescrição. Além disso, a informação pode impactar no modo de utilização dos fármacos e, conseqüentemente, na segurança de alimentos e na resistência bacteriana, com graves danos à saúde pública, sobretudo porque as classes de antimicrobianos são, em sua maioria, também empregadas na medicina humana.

Por fim, esperamos que esta pesquisa potencialize uma discussão mais abrangente das bulas, sob a ótica da saúde única, a qual é indispensável para a proposição de políticas públicas relacionadas a efetiva proteção do consumidor.

Sugerimos que estudos futuros direcionados a outras classes de medicamentos veterinários empregados intensivamente na produção animal e relacionados à resistência, como os antiparasitários, sejam desenvolvidos, tendo como base a metodologia aqui apresentada.

#### **Agradecimentos**

Os autores agradecem a UFMG e a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasil) – código de financiamento 001, pelo apoio financeiro para participação em evento científico. RAO Paula agradece ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, Brasil) pela bolsa de mestrado concedida (processo 130306/2016-9).

#### **Referências**

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2009). *Programa de análise de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal: monitoramento de resíduos em leite exposto ao consumo: relatório 2006-2007*. Brasília: ANVISA. Recuperado de <http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de->

busca?p\_p\_id=101&p\_p\_lifecycle=0&p\_p\_state=maximized&p\_p\_mode=view&p\_p\_col\_id=column-1&p\_p\_col\_count=1&\_101\_struts\_action=%2Fasset\_publisher%2Fview\_content&\_101\_assetEntryId=395404&\_101\_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fantigo.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\_p\_id%3D3%26p\_p\_lifecycle%3D0%26p\_p\_state%3Dnormal%26p\_p\_mode%3Dview%26p\_p\_col\_id%3Dcolumn-1%26p\_p\_col\_count%3D1%26\_3\_groupId%3D0%26\_3\_keywords%3Dpamvet%26\_3\_cur%3D1%26\_3\_struts\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\_3\_format%3D%26\_3\_formDate%3D1441824476958Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Brasil). (2020).

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2017). *Plano nacional para a prevenção e o controle da resistência microbiana nos serviços de saúde*. Brasília: ANVISA. Recuperado de <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/plano-nacional-para-a-prevencao-e-o-controle-da-resistencia-microbiana-nos-servicos-de-saude>.

Arnold, K. E., Boxall, A. B. A., Brown, A. R., Cuthbert, R. J., Gaw, S., Hutchinson, T. H., Jobling, S., Madden, J. C., Metcalfe, C. D., Naidoo, V., Shore, R. F., Smits, J. E., Taggart, M. A., & Thompson, H. M. (2013). Assessing the exposure risk and impacts of pharmaceuticals in the environment on individuals and ecosystems. *Biology Letters*, 9(4), 1-4. <https://doi.org/10.1098/rsbl.2013.0492>

Barcellos, D. E. S. N., Marques, B. M. F. P. P., Mores, T. J., Coelho, C. F., & Borowski, S. M. Aspectos práticos sobre o uso de antimicrobianos em suinocultura. *Acta Scientiae Veterinariae*, 37(supl. 1), s151-s155. Recuperado de <http://www.ufrgs.br/actavet/37-suple-1/suinos-17.pdf>.

Bello, C. M., Montanha, J. A., & Schenkel, E. P. (2002). Análise das bulas de medicamentos fitoterápicos comercializados em Porto Alegre, RS, Brasil. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 12(2), 75-83. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X200200200004>. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/rbfar/v12n2/a04v12n2.pdf>.

Brasil. (1996). *Portaria nº 74, de 11 de junho de 1996*. Aprova os roteiros para elaboração de relatórios técnicos visando o registro de produtos: biológicos, farmacêuticos, fitoquímicos e

de higiene e/ou embelezamento de uso veterinário. Brasília, DF. Recuperado de <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pequarios/produtos-veterinarios/legislacao-1/portaria-portaria-sda-mapa-no-74-de-11-06-1996.pdf/@download/file/portaria-sda-mapa-no-74-de-11-06-1996.pdf>.

Brito, M. A. V. P., Lange, C. C. (2005). *Resíduos de antibióticos no leite*. Juiz de Fora: Embrapa Gado de Leite. Recuperado de <https://www.embrapa.br/en/busca-de-publicacoes/-/publicacao/593157/residuos-de-antibioticos-no-leite>.

Caldeira, T. R., Neves, E. R. Z., & Perini, E. (2008). Evolução histórica das bulas de medicamentos no Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 24(4), 737-43. <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2008000400003>. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/csp/v24n4/03.pdf>.

Camapum, J. L. R., Sousa Neto, J. B., Carvalho, C. J. S., Silva, F. A. N., & Quessada, A. M. (2018). Bulas de medicamentos veterinários como ferramenta de informações técnicas e científicas. *Enciclopédia Biosfera*, 10(18), 715-25. Recuperado de <http://www.conhecer.org.br/enciclop/2014a/AGRARIAS/bulas.pdf>.

Caniça, M., Manageiro, V., Abriouel, H., Moran-Gilad, J., & Franz, C. M. A. P. (2019). Antibiotic resistance in foodborne bacteria. *Trends in Food Science & Technology*, 84, 41-4. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.001>.

Cochran, W. G. (1954). Some methods for strengthening the common  $X^2$  tests. *Biometrics*, 10(4), 417-51. <https://doi.org/10.2307/3001616>.

*Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004* (2004). Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. Brasília, DF. Recuperado de <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/2004/decreto-5053-22-abril-2004-531773-norma-actualizada-pe.html>.

Food and Agriculture Organization of United States (2018). *The future of food and agriculture: alternative pathways to 2050*. Roma: FAO. Recuperado de <http://www.fao.org/policy-support/tools-and-publications/resources-details/en/c/1259562/>.

Gilland, B. (2002). World population and food supply: can food production keep pace with population growth in the next half-century? *Food Policy*, 27(1), 47-63. [https://doi.org/10.1016/S0306-9192\(02\)00002-7](https://doi.org/10.1016/S0306-9192(02)00002-7).

Gonçalves, S. A., Melo, G., Tokarski, M. H. L., & Barbosa-Branco, A. (2002). Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. *Revista de Saúde Pública*, 36(1), 33-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102002000100006>. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n1/8113.pdf>.

Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. (2020). Economia agrícola. *Carta de Conjuntura*, 48(3), 1-33. Recuperado de <https://www.ipea.gov.br/cartadeconjuntura/index.php/2020/08/economia-agricola-12/>.

*Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009* (2009). Aprova o regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário. Brasília, DF. Recuperado de <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-26-de-9-de-julho-de-2009.pdf/view>.

*Instrução Normativa nº 41, de 23 de outubro de 2017* (2017). Cria o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária. Brasília, DF. Recuperado de <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/programas-especiais/resistencia-antimicrobianos/agroprevine>.

Layman, D. K. (2014). Eating patterns, diet quality and energy balance: a perspective about applications and future directions for the food industry. *Physiology & Behavior*, 134, 126-130. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.12.005.

Lees, P., & Toutain, P. L. (2012). The role of pharmacokinetics in veterinary drug residues. *Drug Testing and Analysis*, 4(supl. 1), 34-39. <https://doi.org/10.1002/dta.1374>.

*Lei nº 17.211, de 03 de julho de 2012.* (2012). Dispõe sobre a responsabilidade da destinação dos medicamentos em desuso no Estado do Paraná e seus procedimentos. Curitiba, PR. Recuperado de <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=261098>.

*Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990.* (1990). Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. Brasília, DF. Recuperado de [http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/leis/18078compilado.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18078compilado.htm).

Macdonald, P. L., & Gardner, R. C. (2000). Type I error rate comparisons of post hoc procedures for I j chi-square tables. *Educational and Psychological Measurement*, 60(5), 735-754. <https://doi.org/10.1177/00131640021970871>

Machado, T. S., Abreu, M. N., Martins, M. R., & Cunha, L. C. (2017). Adequabilidade das bulas veterinárias segundo a legislação, quanto instrumento técnico de caráter informativo. *Revista de Biotecnologia & Ciência*, 6(2), 28-37. Recuperado de <https://www.revista.ueg.br/index.php/biociencia/article/view/6901/5292>.

Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (Brasil). (2008). *Produtos veterinários: orientações para o uso responsável*. Brasília: MAPA/DAS. Recuperado de [www.defesa.agricultura.sp.gov.br/www/programas/getdocdoc.php?idform=120](http://www.defesa.agricultura.sp.gov.br/www/programas/getdocdoc.php?idform=120).

Oh, M. (2011). Exposição humana a medicamentos veterinários e agrotóxicos. In: H. A. Trebien *Medicamentos: benefícios e riscos com ênfase na automedicação*. (pp. 243-254). Curitiba: H. A. Trebien.

O'Neill, J. (2016). *Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations: the review on antimicrobial resistance*. London: Wellcome Trust. Recuperado de [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final%20paper\\_with%20cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf).

Padovani, S., Spinillo, C., Miranda, F. (2008). Avaliação da compreensão de instruções visuais em bulas de medicamentos por usuários com baixo grau de escolaridade. *Anais do 8º Congresso Brasileiro de Pesquisa e Desenvolvimento em Design*, São Paulo, Brasil.

Paula, C. S., Costa, C. K., Miguel, M. D., Zanin, S. M. W., & Spinillo, C. G. (2009). Análise crítica de bulas sob a perspectiva do usuário de medicamentos. *Visão Acadadêmica*, 10(2), 123-133. <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v10i2.21343>. Recuperado de <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/21343/14070>.

Pereira A.S. et al. (2018). *Metodologia da pesquisa científica*. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de [https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic\\_Computacao\\_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1](https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computacao_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1).

Quessada, A. M., Carvalho, R. L., Klein, R. P., & Silva, F. A. N. (2020). Uso de medicamentos sem prescrição médico-veterinária. *Veterinária Notícias*, 16(1), 69-71. Recuperado de <http://www.seer.ufu.br/index.php/vetnot/article/view/18908/10193>.

Rath, S., Martínez-Mejia, M. J., & Schröder, C. H. K. (2015). Considerações e implicações práticas do guia de validação e controle de qualidade analítica de fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários. *Química Nova*, 38(5), 697-708. <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150060>. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/qn/v38n5/0100-4042-qn-38-05-0697.pdf>.

*Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009*. (2009). Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Brasília, DF. Recuperado de [https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/RDC\\_47\\_09.pdf](https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/RDC_47_09.pdf).

*Resultados do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC/Animal 2019*. Brasília: MAPA. Recuperado de <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>.

Ribeiro, M. A., & Heineck, I. (2010). Estoque domiciliar de medicamentos na comunidade ibiaense acompanhada pelo Programa Saúde da Família, em Ibiá-MG, Brasil. *Saúde e Sociedade*, 19(3), 653-663. <https://doi.org/10.1590/S0104-12902010000300016>. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/sausoc/v19n3/16.pdf>.

Sharpe, D. (2015). Chi-square test is statistically significant: now what? *Practical Assessment, Research, and Evaluation*, 20(8), 1-10. <https://doi.org/10.7275/tbfa-x148>. Recuperado de <https://scholarworks.umass.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1269&context=pere>.

Silva, M., Almeida, A. E., Oliveira, A. M., Correia, C. C., Benzatti, F. P., Fernandes, J.T., Barbosa, G. R., Pimenta, C. P., Costa, T. M. M., & Doneida, V. C. (2006). Estudo da bula de medicamentos: uma análise da situação. *Revista de Ciências Farmaceuticas Básica e Aplicada*, 27(3), 229-236. Recuperado de <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/69343/2-s2.0-34948871660.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal. (2020). *Compêndio de produtos veterinários*. Brasília: SINDAN. Recuperado de <https://sistemas.sindan.org.br/cpvs/>.  
Spinillo, C. G., Padovani, S., & Lanzoni, C. (2010). Ergonomia informacional em bulas de medicamentos e na tarefa de uso: um estudo sobre fármaco em suspensão oral. *Ação Ergonômica*, 5(1), 2-10. Recuperado de <http://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/76/73>.

Spisso, B. F., Nobrega, A. W., & Marques, M. A. S. (2009). Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil: histórico, legislação e atuação da vigilância sanitária e demais sistemas regulatórios. *Ciência & Saude Coletiva*, 14(6), 2091-2106. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232009000600016>. Recuperado de <https://www.scielo.br/pdf/csc/v14n6/16.pdf>.

The World Bank. (2017). *Drug-resistant infections: a threat to our economic future*. Washington: The World Bank. Recuperado de <https://www.worldbank.org/en/topic/health/publication/drug-resistant-infections-a-threat-to-our-economic-future>.

United States Department of Agriculture. Foreign Agricultural Service. (2020). *Graphical query: top countries by commodity: livestock*. Washington: USDA. Recuperado de <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/app/index.html#/app/topCountriesByCommodity>.

Van Boeckel, T. P., Brower, C., Gilbert, M., Grenfell, B. T., Levin, S. A., Robinson, T. P., Teillant, A., & Laxminarayan, R. (2015). Global trends in antimicrobial use in food animals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(18), 5649-5654. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>. Recuperado de <https://www.pnas.org/content/pnas/112/18/5649.full.pdf>.

Vaz, K. V., Freitas, M. M., Cirqueira, J. Z. (2011). Investigação sobre a forma de descarte de medicamentos vencidos. *Cenarium Farmacêutico*, 4(4), 1-27. Recuperado de [http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium\\_04\\_14.pdf](http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_04_14.pdf).

Wannmacher, L. (2012). Conduas baseadas em evidências sobre medicamentos utilizados em atenção primária à saúde. In: Ministério da Saúde (Brasil). *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*. (pp. 9-14). Brasília: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Recuperado de [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso\\_racional\\_medicamentos\\_temas\\_selecionados.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/uso_racional_medicamentos_temas_selecionados.pdf).

World Organisation for Animal Health. (2020). *OIE annual reports on the use of antimicrobial agents in animals better understanding of the global situation: fourth report*. Paris: OIE. Recuperado de <https://www.oie.int/scientific-expertise/veterinary-products/antimicrobials/>.

### **Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito**

Ramon Alves de Oliveira Paula – 60%

Scheilla Vitorino Carvalho de Souza – 40%