

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DOS ALIMENTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS**

**PEDRO AUGUSTO ROMEIRO DE SOUZA BORGES**

**MÉTODOS DE DESCONTAMINAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS  
UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS**

**Florianópolis  
2010**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DOS ALIMENTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS**

**MÉTODOS DE DESCONTAMINAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS  
UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal de Santa Catarina, como requisito final para obtenção do grau de mestre em Ciência dos Alimentos.

**Orientador: Professor Dr. César Damian**

**Florianópolis  
2010**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DOS ALIMENTOS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS ALIMENTOS**

**PEDRO AUGUSTO ROMEIRO DE SOUZA BORGES**

**MÉTODOS DE DESCONTAMINAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS  
UTILIZADOS NA PRODUÇÃO DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS**

Esta dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de Mestre, e aprovada como requisito final pelo Programa de Pós-graduação em Ciências dos Alimentos.

**ORIENTADOR:** Prof. Dr. César Damian

**Aprovado em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

1º Examinador/Presidente: \_\_\_\_\_

2º Examinador: \_\_\_\_\_

3º Examinador: \_\_\_\_\_

1º Examinador Suplente: \_\_\_\_\_

2º Examinador Suplente: \_\_\_\_\_

A meus filhos, João Pedro e Marcelo,  
à minha mãe, Beatriz,  
à amiga Viviane,  
aos consumidores brasileiros de produtos de origem animal,  
com todo o respeito, carinho e dedicação.

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Corpo Docente do Programa de Pós-Graduação em Ciência dos Alimentos pelo estímulo constante e pela oportunidade de aperfeiçoamento como profissional.

Ao Superintendente Federal de Agricultura no Estado de Santa Catarina, o colega Francisco Alexandro Powell Van de Castele, pela autorização concedida para participação no curso de pós-graduação.

Aos dirigentes das empresas que cederam os dados de suas validações de metodologias de descontaminação de linhas de produção de alimentos para animais permitindo a realização deste estudo comparativo.

Ao Professor César Damian, meu orientador, pelos ensinamentos, sugestões e confiança em mim depositada.

Aos colegas de trabalho Marcelo Sêmola, Luís Auerbach, Hélio Antunes de Souza e André Cardoso, pelo apoio e suprimento de minhas eventuais ausências motivadas por este trabalho. Aos colegas de trabalho Andréa Maranhão, Marcelo Sêmola, João Marcos Nacif da Costa e Danilo Ferraz Silva por estarem sempre dispostos ao debate, fomentando a busca por melhores alternativas.

Aos amigos Cícero Brasileiro de Mello Neto, Humberto Pinheiro de Araújo e Claire Kubelka, pelo incentivo aos primeiros passos na pesquisa no Instituto Oswaldo Cruz e pela contínua motivação.

À Maria Beatriz de La Rocque Romeiro, minha mãe, pelo carinho e eterna crença depositada em mim e consequente suporte e doação de seu tempo no que foi possível me auxiliar neste período.

Enfim, a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

**MUITO OBRIGADO.**

“Todas as substâncias são venenos.  
A dose certa diferencia um veneno de um remédio.”  
(Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim – Paracelso)

## RESUMO

BORGES, Pedro Augusto Romeiro de Souza. **Métodos de descontaminação de produtos veterinários utilizados na produção de alimentos para animais**. 2010. 165 f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

Este trabalho teve como objetivo a observação da formação e da eliminação de resíduos de produtos veterinários durante execução de procedimentos de validação de limpeza em linhas de produção de premixes e rações. Foram analisadas 11 sequências piloto de validação de descontaminação de linha de produção de oito empresas diferentes. Nestas sequências piloto foram utilizados os princípios ativos tiamulina, florfenicol, lincomicina, oxitetraciclina e clortetraciclina. Foi avaliada a arquitetura geral das linhas de produção, o local de inserção no produto veterinário, o volume de material de *flushing* utilizado, a aplicabilidade da utilização de traceadores para validar métodos de descontaminação de linhas de produção, a regularidade das análises de detecção dos resíduos por HPLC e a quantidade de *flushings* necessária para redução do resíduo de produto veterinário abaixo de 1% da dose utilizada no produto com medicamento. Algumas inconsistências foram observadas em análises laboratoriais pontuais apresentadas durante o estudo, denotando que as validações de técnicas laboratoriais de detecção de produtos veterinários por HPLC em rações necessitam melhorias. As validações de limpeza de linha utilizando análises por traceadores e análises por HPLC em paralelo confirmaram que os traceadores não são aplicáveis a este propósito. Foram observadas similaridades de percentuais de ocorrência de resíduos de produtos veterinários em equipamentos de alimentos para animais com base na análise de variância (ANOVA). As validações apresentadas pela Empresa II corroboram o disposto na literatura existente sobre o assunto, verificou-se que maior eficácia de utilização de volume de *flushing* entre 5 e 15% da capacidade do misturador para a descontaminação da linha de produção. A implementação de BPF pelas empresas não implicam obrigatoriamente em possuírem condição adequada para fazerem inclusão de medicamentos veterinários em alimentos para animais sem imposição de risco de haver contaminação cruzada, mas se adequadamente aplicada com avaliação dos perigos envolvidos, sua filosofia de autocontrole auxilia sobremaneira o controle de contaminação cruzada. A cadeia produtiva suinícola está mais exposta a violações de LMR do que a cadeia produtiva avícola no Brasil porque na primeira existem os produtores independentes que adquirem produtos veterinários livremente e os integrados de agroindústrias que fabricam rações em suas propriedades em equipamentos precários a partir de núcleos medicados ou não fornecidos pelas empresas integradoras. A prevenção de resíduos em produtos de origem animal tem pouca eficácia se os produtores rurais que fornecem alimentos medicados a seus rebanhos não forem instruídos a descontaminarem seus equipamentos de armazenagem e a respeitarem os períodos de carência previstos. A assistência técnica, a instrução e a conscientização, principalmente do suinocultor, focadas na prevenção de resíduos devem ser estimuladas e ampliadas. A prevenção de contaminação cruzada em alimentos para animais está iniciando internacionalmente devendo ser aprimorada, por estar no início da cadeia produtiva de produtos de origem animal, diminuindo a ênfase atual existente de controle da contaminação cruzada no produto acabado, quando já se configura risco à segurança alimentar e prejuízo ao produtor.

**Palavras-chave:** Ração medicada. Carreamento. Linha de produção. Validação de descontaminação.

## ABSTRACT

BORGES, Pedro Augusto Romeiro de Souza. **Métodos de descontaminação de produtos veterinários utilizados na produção de alimentos para animais.** 2010. 165 f. Dissertação (Mestrado) – Departamento de Ciência e Tecnologia de Alimentos, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2010.

*The purpose of this study was to observe the veterinary drug residue formation and evanescence during the validation execution of cleaning procedures applied to the rations and premixes industrial production lines. Eleven production line cleaning validation pilot sequences from 8 different concerns were analyzed. The active substances tiamulin, florfenicol, lincomycin, oxitetracycline and chlortetracycline were used on those pilot sequences. The general architecture of premises, the veterinary antibiotics insertion point on those first, the used volume of flushing material, utilization of tracers applicability for production line cleaning method validation, the HPLC residue detection analysis regularity and the necessary number of flushings to achieve residue level below 1% related to the concentration used on medicated initial elaborated product were evaluated. Punctual laboratorial analysis inconsistencies presented during this study were observed, pointing out that laboratorial HPLC analysis procedures validation for veterinary drugs detection in feed need improvement. The production lines cleaning validations using parallel tracer analysis and HPLC analysis confirmed that the tracers are not appropriate for this purpose. Some similarities of veterinary drugs residue occurrence percentage were observed in animal feed production equipments based on Tukey test. The validations presented by Concern II corroborate what is disposed in literature on the topic, bigger efficacy of flushing volume utilization between 5 and 15% of mixer capacity for production line decontamination. The introduction of GMP by concerns do not obligatorily implicate in acquired appropriate condition to perform veterinary drug inclusion in animal feed without cross-contamination risk imposition but, if properly applied with involved hazards evaluation, its self-control philosophy greatly helps cross-contamination control. The swine production chain is more exposed to MRL violations than the avian production chain in Brazil because in the first subsist the independent producers which acquire veterinary drugs freely and also the producers linked to big concerns, which elaborate feeds in their own premises from medicated or non-medicated premixes supplied by those concerns. The residue prevention in animal origin products have low efficacy if producers that supply medicated feeds to their flocks are not well instructed to decontaminate their storage equipments and to respect the recommended withdrawal periods. Technical assistance and instruction, mostly to swine producer, focused on residue prevention should be stimulated and increased. Cross-contamination prevention in animal feed is beginning internationally and should be improved, whilst on the beginning of animal origin products productive chain, partially shifting the actual emphasis in controlling finished product cross-contamination, when food safety risk and producer losses are configured.*

**Keywords:** *Medicated feedingstuff. Carryover. Production line. Decontamination validation.*



## **LISTA DE FIGURAS**

Figura 1: Esquema simplificado de fábrica de rações	38
Figura 2: Elevador de canecas para movimentação de alimentos em produção	39
Figura 3: Silo de expedição a granel para produtos acabados	39
Figura 4: Desenho esquemático de fábrica de premixes	40
Figura 5: Desenho esquemático de fábrica de rações completa	41

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráficos 1 e 2: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida e quantificação de partículas de Microtracer®.....	63
Gráfico 3: Médias dos resultados analíticos de florfenicol por HPLC das sete amostras de cada etapa do processo de limpeza proposto.....	64
Gráficos 4 e 5: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida para lincomicina e quantificação de partículas de Microtracer® da primeira sequência piloto.....	67
Gráfico 6: Médias dos resultados analíticos para lincomicina por HPLC das amostras de cada etapa da primeira sequência piloto do processo de limpeza proposto.....	68
Gráficos 7 e 8: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida para lincomicina e quantificação de partículas de Microtracer® da segunda sequência piloto.....	70
Gráfico 9: Médias dos resultados analíticos para lincomicina por HPLC das amostras de cada etapa da segunda sequência piloto do processo de limpeza proposto.....	71
Gráficos 10 e 11: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida para lincomicina e quantificação de partículas de Microtracer® da terceira sequência piloto.....	73
Gráfico 12: Médias dos resultados analíticos para lincomicina por HPLC das amostras de cada etapa da terceira sequência piloto do processo de limpeza proposto.....	74
Gráfico 13: Médias dos resultados analíticos para tiamulina por HPLC das amostras das três sequências piloto do processo de limpeza proposto para a linha de produção de premixes.....	97

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Cronologia da publicação de normas e distribuição de ofícios relacionados com a prevenção de resíduos na alimentação animal.....	51
Tabela 2: Tese de Homogeneidade Premix 1-Suíños alojamento.....	56
Tabela 3: Teste de Homogeneidade Premix 2-Suíños alojamento.....	57
Tabela 4: Teste de Homogeneidade Premix 3-Suíños alojamento.....	57
Tabela 5: Teste de Homogeneidade Ração 1-Suíños alojamento.....	58
Tabela 6: Teste de Homogeneidade Ração 2-Suíños alojamento.....	59
Tabela 7: Teste de Homogeneidade Ração 3-Suíños alojamento.....	59
Tabela 8: Análises de HPLC para Tiamulina.....	60
Tabela 9: Análises de cromatografia líquida de alta pressão para Florfenicol pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®.....	62
Tabela 10: Análises de HPLC da primeira sequência piloto para Lincomicina pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®.....	66
Tabela 11: Análises de HPLC da segunda sequência piloto para Lincomicina pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®.....	69
Tabela 12: Análises de HPLC da terceira sequência piloto para Lincomicina pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®.....	72
Tabela 13: Resultados das Análises de HPLC para Oxitetraciclina.....	76
Tabela 14: Resultados de Análises de HPLC para Clortetraciclina.....	78
Tabela 15: Resultados de Análises de HPLC para Clortetraciclina.....	81
Tabela 16: Resultados das Análises de HPLC para Clortetraciclina.....	83
Tabela 17: Resultados das Análises de HPLC para Clortetraciclina.....	86
Tabela 18: Resultados das Análises de HPLC para Oxitetraciclina.....	88
Tabela 19: Teste de Homogeneidade Núcleo 1-Suíños crescimento.....	92
Tabela 20: Teste de Homogeneidade Núcleo 2-Suíños crescimento.....	93
Tabela 21: Teste de Homogeneidade Núcleo 3-Suíños crescimento.....	93

Tabela 22: Teste de Homogeneidade Ração 1-Suínos crescimento.....	94
Tabela 23: Teste de Homogeneidade Ração 2-Suínos crescimento.....	95
Tabela 24: Teste de Homogeneidade Ração 3-Suínos crescimento.....	95
Tabela 25: Análises de HPLC para Tiamulina.....	96
Tabela 26: Sumário das avaliações de validação de descontaminação de linha de produção realizadas pelo MAPA em fabricantes de alimentos para animais de Santa Catarina.....	98
Tabela 27: Comparação das porcentagens de resíduos observadas nas validações de limpeza de linha acompanhadas.....	99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BPF - Boas Práticas de Fabricação

CEE - Comunidade Econômica Europeia

FAO - *Food and Agriculture Organization* (órgão da ONU)

HPLC - Cromatografia Líquida de Alta Pressão

IDA - Ingestão Diária Admissível

JECFA - *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*

LMR - Limite Máximo de Resíduo

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

NOAEL - *No-Observed Adverse Effect Level*

OMS - Organização Mundial de Saúde

POA - Produto de Origem Animal

PCC - Ponto Crítico de Controle

PNCR - Plano Nacional de Controle de Resíduos

POP - Procedimento Operacional Padrão

PV - Produto Veterinário

SINDAN - Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal

SINDIRAÇÕES - Sindicato Nacional da Indústria de Alimentação Animal

VRE - Enterococos Resistentes à Vancomicina

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>17</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>21</b>
2.1 OBJETIVO GERAL.....	21
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
<b>3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....</b>	<b>22</b>
3.1 ESTABELECIMENTO DOS LMRS DE PRODUTOS VETERINÁRIOS.....	22
3.2 ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO E ADITIVOS PARA ALIMENTAÇÃO ANIMAL DE UTILIZAÇÃO PROIBIDA.....	25
3.3 CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS VETERINÁRIOS.....	27
3.4 ANTIBIÓTICOS VETERINÁRIOS DE USO INTERNO PARA SUÍNOS E AVES EM COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO NO BRASIL.....	29
3.5 INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 65, DE 21 DE NOVEMBRO DE 2006.....	29
3.6 METODOLOGIAS DE DESCONTAMINAÇÃO DE EQUIPAMENTOS DE PRODUÇÃO E ARMAZENAGEM DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS.....	30
<b>3.6.1 Normas relativas à descontaminação de linhas de produção.....</b>	<b>31</b>
<b>3.6.2 Métodos efetivos de descontaminação de linha de produção e equipamentos de armazenagem.....</b>	<b>33</b>
3.6.2.1 <i>Limpeza manual</i> .....	33
3.6.2.2 <i>Flushing</i> .....	33
3.6.2.3 <i>Sequência de Produção</i> .....	34
3.6.2.4 <i>Segregação de Linha de Produção</i> .....	35
<b>3.6.3 Concentração Alvo.....</b>	<b>35</b>
<b>3.6.4 Análise da Engenharia do Equipamento.....</b>	<b>36</b>
3.7 MÉTODOS DE DETECÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS EM ALIMENTOS PARA ANIMAIS.....	42
3.8 ASPECTOS COMERCIAIS E POLÍTICOS ENVOLVENDO A UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS.....	43
<b>4 METODOLOGIA.....</b>	<b>47</b>

4.1 MATERIAIS.....	47
4.2 MÉTODOS.....	47
<b>4.2.1 Auditorias de Boas Práticas de Fabricação (BPF).....</b>	<b>47</b>
<b>4.2.2 Validações de metodologias de descontaminação de linha de produção....</b>	<b>52</b>
4.3 BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO.....	53
<b>5 RESULTADOS.....</b>	<b>54</b>
5.1 EMPRESA I.....	54
<b>5.1.1 Conclusões da Auditoria de BPF.....</b>	<b>54</b>
<b>5.1.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta.....</b>	<b>55</b>
<b>5.1.3 Testes de Homogeneidade em Premix Utilizando Microtracer®.....</b>	<b>56</b>
<b>5.1.4 Testes de Homogeneidade em Ração Utilizando Microtracer®.....</b>	<b>58</b>
<b>5.1.5 Análises de Cromatografia Líquida de Alta Pressão para Tiamulina das três sequências pilotos realizadas.....</b>	<b>60</b>
5.2 EMPRESA II.....	60
<b>5.2.1 Conclusões da Auditoria de BPF.....</b>	<b>61</b>
<b>5.2.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta.....</b>	<b>61</b>
<b>5.2.3 Resultados das Análises de Cromatografia Líquida de Alta Pressão para Florfenicol e de quantificação de partículas de Microtracer®.....</b>	<b>62</b>
<b>5.2.4 Dados Relevantes da Segunda Validação de Limpeza de Linha Proposta.</b>	<b>64</b>
<b>5.2.5 Resultados das Análises de HPLC para Lincomicina das três sequências piloto e de quantificação de partículas de Microtracer®.....</b>	<b>66</b>
5.3 EMPRESA III.....	74
<b>5.3.1 Conclusões da Auditoria de BPF.....</b>	<b>74</b>
<b>5.3.2 Dados relevantes das validações de limpeza de linha de produção proposta.....</b>	<b>75</b>
<b>5.3.2 Primeira validação de limpeza de linha.....</b>	<b>75</b>
<b>5.3.3 Segunda validação de limpeza de linha.....</b>	<b>77</b>
5.4 EMPRESA IV.....	78

<b>5.4.1 Conclusões da Auditoria de BPF.....</b>	<b>79</b>
<b>5.4.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta</b>	<b>79</b>
<b>5.5 EMPRESA V.....</b>	<b>81</b>
<b>5.5.1 Conclusões da Auditoria de BPF.....</b>	<b>82</b>
<b>5.5.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta</b>	<b>82</b>
<b>5.6 EMPRESA VI.....</b>	<b>84</b>
<b>5.6.1 Conclusões da Auditoria de BPF.....</b>	<b>84</b>
<b>5.6.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta</b>	<b>84</b>
<b>5.7 EMPRESA VII.....</b>	<b>86</b>
<b>5.7.1 Conclusão da Auditoria de BPF.....</b>	<b>87</b>
<b>5.7.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta</b>	<b>87</b>
<b>5.8 EMPRESA VIII.....</b>	<b>89</b>
<b>5.8.1 Conclusão da Auditoria de BPF.....</b>	<b>89</b>
<b>5.8.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta</b>	<b>90</b>
<b>5.8.3 Testes de homogeneidade em núcleo utilizando Microtracer®.....</b>	<b>92</b>
<b>5.8.4 Testes de homogeneidade em rações utilizando Microtracer®.....</b>	<b>94</b>
<b>5.8.5 Análises de cromatografia líquida de alta pressão para Tiamulina das três sequências pilotos realizadas para núcleo e para ração.....</b>	<b>96</b>
<b>5.9 ANÁLISE COMPARATIVA (EM PORCENTAGENS DAS DOSES INICIAIS UTILIZADAS) DA DIMINUIÇÃO DE RESÍDUOS DURANTE AS VALIDAÇÕES OBSERVADAS.....</b>	<b>99</b>
<b>6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.....</b>	<b>100</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>104</b>
<b>OBRAS CONSULTADAS.....</b>	<b>116</b>
<b>APÊNDICES.....</b>	<b>118</b>
<b>APÊNDICE A - Roteiros de Inspeção de BPF aplicado às empresas.....</b>	<b>119</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>139</b>



<b>ANEXO A – Instrução Normativa N° 4, de 23 de fevereiro de 2007.....</b>	<b>140</b>
<b>ANEXO B – Ofício Circular N° 11 CPAA/DFIP/SDA, de 23 de abril de 2009...</b>	<b>158</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O Brasil é um grande consumidor de produtos de origem animal (POAs) e adquiriu nos últimos anos notoriedade como exportador, principalmente de carne. O Estado de Santa Catarina, mais especificamente, é o maior produtor de suínos do país e segundo maior produtor de frangos (PORTAL DO AGRONEGÓCIO, 2009).

A demanda do mercado por qualidade e preço levou a busca de melhor conversão alimentar, que aliada ao melhoramento genético, exigiu a sistematização da produção animal o que incluiu, entre outros fatores, a produção industrial de alimentos para animais, a utilização regular de aditivos promotores de crescimento (antimicrobianos em dosagem subterapêutica), de produtos veterinários nos rebanhos e a administração desses produtos através do alimento (DIBNER; RICHARDS, 2005).

Os produtos veterinários (PV), os promotores de crescimento e os coccidiostáticos destinados a suínos e aves, normalmente, têm indicação de utilização através da alimentação animal pela facilidade de atingir com homogeneidade e facilidade todo um plantel.

As normas referentes ao registro desses produtos nos países mais desenvolvidos, no controle de resíduos em POA e contaminação cruzada em alimentos para animais, preveem a exigência de descrição do método de evidenciação do produto como parte do teste de eficácia do produto (CEE, 1995). No Brasil, a Instrução Normativa nº 26, recentemente publicada prevê a necessidade de informação do método laboratorial de recuperação do princípio ativo quando do registro de um produto veterinário antimicrobiano (BRASIL, 2009a). Há algum tempo a informação de como recuperar o princípio ativo numa ração ou num premix<sup>1</sup> passou a ser disponível para os órgãos regulatórios dos países onde os PV são registrados, mas essa informação se restringe à finalidade de obter o registro ou licenciamento do produto para que o mesmo possa ser comercializado. Assim, a quantidade de princípios ativos componentes de produtos de uso veterinário é maior do que a quantidade de princípios ativos para os quais se tem método de detecção em matriz ração publicado em revistas científicas indexadas.

O déficit é consequência da política praticada de controle de produtos de uso veterinários e monitoramento da ocorrência de resíduos dos PVs em POA nos últimos anos, com foco centrado na análise dos POAs. Esse tipo de monitoramento já atingiu um patamar

---

<sup>1</sup> Premix – é a pré-mistura de aditivos e veículo ou excipiente, que facilita a dispersão em grandes misturas, que não pode ser fornecida diretamente aos animais (BRASIL, 2009).

de qualidade razoável, mas como o produto veterinário normalmente é administrado via ração, em anos mais recentes, o *Codex Alimentarius* (comitê conjunto composto pela Food and Agriculture Organization (FAO) e a Organização Mundial de Saúde (OMS) desde 1963, atualmente integrado por 183 países) e os órgãos regulatórios dos países mais exigentes, União Europeia, tais como: Estados Unidos, Japão, Brasil, entre outros, estão regulamentando a administração de produtos veterinários via alimentação animal com adoção, concomitante de aplicação de metodologias de controle da contaminação cruzada em linhas industriais de produção de alimentos para animais pelos fabricantes como forma de prevenir as violações de limite máximo de resíduo (LMR).

O LMR é um valor calculado de agrotóxicos ou resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos. Ele é baseado na suposição de que boas práticas agrícolas foram empregadas para a utilização de pesticidas na agricultura, ou que boas práticas de manejo foram utilizadas na administração de medicamentos veterinários. Supõe-se que o produto foi utilizado de forma a garantir que a indicação de uso e o período de carência seja respeitado. (FAO-WHO, 2004).

Os resíduos de pesticidas e drogas podem ser encontrados no tecido desdobrados em vários metabólitos. Sendo assim, os resíduos são expressos em termos da quantidade do composto original remanescente, ou de um metabólito que seja representante do resíduo de interesse toxicológico nos alimentos (FAO-WHO, 2004).

As estimativas são feitas geralmente por comparação da ingestão diária admissível ou aceitável (IDA), com um cálculo do consumo total do resíduo em questão durante toda a vida do indivíduo com base nos teores e os dados de consumo alimentar desses produtos para os quais tenham sido estabelecidos LMR (OXFORD UNIVERSITY, 2008). Mais recentemente aplica-se uma metodologia estatística para o estabelecimento de LMRs (FAO/OMS, 2004) baseada em regressão linear e a JECFA disponibilizou via internet uma planilha de cálculo, exemplos e documentação explanatória, que pode ser visualizada através do *site*: [http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa\\_archive\\_statistical\\_en.asp](http://www.fao.org/ag/agn/agns/jecfa_archive_statistical_en.asp).

A Comunidade Econômica Europeia (CEE), importadora de produtos de origem animal, inclusive do Brasil, demonstra grande preocupação com a presença de resíduos nestes produtos e tem realizado monitoramento através da amostragem e análise laboratorial dos resíduos. Segundo a CEE, tem ocorrido um número considerável de ocorrências de resíduos indesejáveis em produtos de origem animal oriundos do Brasil. Ressalta-se que a ocorrência de resíduos gera prejuízos comerciais de transações em curso, bem como no fechamento de contratos futuros (RASFF, 2010).

Concomitantemente, desde 1999, no Brasil se realiza o monitoramento de resíduos de produtos veterinários em produtos de origem animal, com a implementação pelo Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) do Plano Nacional de Controle de Resíduos (PNCR) (BRASIL, 1979; Id., 1999).

O sistema de monitoramento tem se aprimorado ao longo do tempo, conforme pode ser observado por meio das portarias e instruções normativas, instituídas pelo Ministério da Agricultura, com base nas recomendações do *Codex Alimentarius*, procurando otimizar os resultados, pela exigência de mecanismos de rastreabilidade, e procurando abranger as drogas mais comumente utilizadas pelas agroindústrias integradoras, seus integrados e criadores de suínos e aves (ver lista de normas e instruções normativas na relação de obras consultadas: BRASIL, 2003a; 2004a; 2005a; 2006a; 2007a; 2008; 2009a).

Quando os laboratórios oficiais detectam uma violação de resíduo, é deflagrado um processo investigativo para a tentativa de confirmação das propriedades produtoras e fornecedores de alimentos para animais e de insumos envolvidos, de confirmação da origem do contaminante e, em casos positivos, adoção de medidas corretivas e preventivas de recorrência. O produtor rural envolvido, como consequência da violação de resíduo sofre monitoração dos cinco lotes de animais com previsão de abate na sequência à detecção. Caso se repita a violação, o produtor tem o envio de animais para o abate e passa a sofrer monitoramento constante até que haja correção da contaminação. Nesse caso, conforme a origem da violação detectada, o responsável é penalizado conforme o previsto na legislação vigente de sanidade animal ou de alimentação animal (BRASIL, 1999).

O progresso na prática, tem sido lento em termos de adoção das exigências de controle preconizadas desde a publicação da Instrução Normativa Nº 65/2006 (BRASIL, 2006), e também com relação ao histórico de obrigatoriedade de adoção de boas práticas de fabricação pelos estabelecimentos fabricantes de alimentos para animais, estabelecida pelo MAPA, que se iniciou pela publicação da Instrução Normativa Nº 1/2003, já revogada e substituída pela Instrução Normativa Nº 4/2007 (BRASIL, 2007).

Em 31 de agosto de 2008 venceu o prazo dado pela Instrução Normativa nº 04/2007, para implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) pelos estabelecimentos fabricantes ou fracionadores de produtos destinados a alimentação animal, independente da utilização de medicamentos veterinários pelas mesmas. Depois da realização de ações de fiscalização direcionadas à BPF, está ocorrendo um amplo processo de adequação dos grupos empresariais mais organizados, voltados principalmente à exportação, com internalização da importância da obrigatoriedade de implementação das BPF, investimentos de alta monta,

concomitante reforma de unidades fabris já existentes e construção de novas unidades já condizentes com as premissas de BPF e de prevenção de contaminação cruzada. Somente algumas dessas empresas catarinenses, até o momento, apresentaram o manual de boas práticas de fabricação ao MAPA, contendo metodologia de descontaminação de produtos veterinários utilizados em linha de produção de alimentos para animais, mais especificamente aquelas exportadoras de produtos cárneos de origem suína e aviária. As empresas de maior porte e mais organizadas do estado já implementaram BPF ou estas se encontram em processo de implementação, enquanto as de porte médio e pequenas têm apresentado maior dificuldade para adotarem estes novos requisitos da legislação.

Entende-se que, ainda há muito trabalho a ser feito para melhorar a prevenção de violações de LMR, oriundas do mau uso da inclusão de produtos veterinários em alimentos para animais e da ausência de descontaminação adequada das linhas de produção. Cabe ao Brasil correr contra o tempo, pois a União Europeia demonstra cada vez mais interesse em averiguar a ocorrência de produtos veterinários em plantas fabris de alimentos para animais quando da realização de auditorias no Brasil. Compete à fiscalização federal agropecuária e aos órgãos executores de sanidade e inspeção agropecuárias estaduais, a adoção de ações direcionadas, visando a internalização destes princípios de segurança alimentar também nos estabelecimentos que comercializam seus produtos de origem animal, exclusivamente no mercado interno, assegurando o direito de inocuidade alimentar do cidadão brasileiro.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Observar a formação e o desaparecimento de produtos veterinários das linhas de produção de alimentos para animais, durante o processo de fabricação de alimento com medicamento e, durante a descontaminação da linha de produção.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

a) Comparar entre os perfis de decaimento de princípios ativos veterinários utilizados nas validações de descontaminação de linha de produção apresentadas ao MAPA;

b) Avaliar a influência da arquitetura geral das linhas de produção, do local de inserção nestas do produto veterinário, do volume de material de *flushing* utilizado sobre a retenção de resíduos nas linhas de produção avaliadas;

c) Analisar a curva de decaimento de produtos veterinários usualmente incluídos em linhas de produção de alimentos para animais durante o processo de descontaminação nestas linhas;

d) Evidenciar o contexto atual de controle de resíduos de produtos veterinários nos alimentos para animais, por meio da avaliação da aplicação de APPCC e BPF em plantas fabris produtoras de alimentos para animais;

e) Evidenciar semelhanças de comportamento no *carryover*<sup>2</sup> de princípios ativos medicamentosos, pertencentes a diferentes classes farmacológicas, inseridos em linhas de produção de características semelhantes;

f) Evidenciar diferenças de comportamento no *carryover* de princípios ativos, pertencentes à mesma classe farmacológica, inseridos em linhas de produção de características semelhantes.

---

<sup>2</sup> É a contaminação cruzada indesejável de alimentos para animais sem medicamentos, oriunda da produção prévia, no mesmo equipamento, de alimentos para animais com medicamentos e pode ser devida à engenharia e construção do equipamento, ao controle ruim das partículas em suspensão ou a procedimentos inadequados de limpeza dos equipamentos durante a produção sequencial (FDA/USA, 2010).

### 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A revisão bibliográfica abrange os seguintes temas: estabelecimento dos LMR de produtos veterinários, antimicrobianos de uso veterinário e aditivos para alimentação animal de utilização proibida, classificação dos antibióticos veterinários, antibióticos veterinários de uso interno para suínos e aves em comercialização e utilização no Brasil, aspectos sobre a instrução normativa nº 65, metodologias de descontaminação de equipamentos de produção e armazenagem de alimentos para animais, normas relativas à descontaminação de linhas de produção, métodos efetivos de descontaminação de linha de produção e equipamentos de armazenagem, limpeza manual e *flushing*, sequência de produção, segregação de linha de produção, concentração-alvo, análise da engenharia do equipamento, métodos de detecção de produtos veterinários em alimentos para animais, aspectos comerciais e políticos envolvendo a utilização de produtos veterinários, a fim de promover o melhor entendimento sobre os conteúdos que envolvem este trabalho. Dessa forma, seguem nas próximas seções os esclarecimentos sobre os temas.

#### 3.1 ESTABELECIMENTO DOS LMR DE PRODUTOS VETERINÁRIOS

No Brasil, foram adotados LMR conforme princípios estabelecidos pelo MERCOSUL (MERCOSUL, 1993) seguindo os LMRs estabelecidos pelo *Codex Alimentarius* que, por sua vez, os estabelece com base nos estudos de análise de risco efetuados pelo JECFA (Joint FAO/WHO *Expert Committee on Food Additives* – comitê conjunto FAO/OMS de peritos em aditivos alimentares, comitê independente de estudiosos) (FAO/OMS, 2007), levando em consideração a Ingestão Diária Admissível (IDA) e a margem de segurança inerente a cada substância. Os produtos de uso veterinário têm os LMR definidos pelo Comitê do Codex sobre Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos (CCRVDF). Os critérios são bem semelhantes àqueles adotados pela União Europeia, havendo algumas diferenças com relação à margem de segurança adotada. Geralmente, no Brasil há itens com maior permissibilidade de LMR ou LMRs ainda não estabelecidos com relação aqueles adotados pela CEE.

Na Europa, que também, no mínimo, segue os critérios do *Codex Alimentarius*, os LMR são definidos pela Comissão Europeia, após aprovação pelo Comitê Permanente, após um parecer do Comitê de Medicamentos Veterinários (CMV). Este último integra a Agência Europeia de Avaliação de Produtos Medicinais (EMA). O fabricante propõe um LMR, fornecendo ao CMV dois relatórios contendo informações - em matéria de segurança e de resíduos - para que aquele possa fazer sua avaliação.

O relatório de segurança contém todos os estudos farmacológicos e toxicológicos realizados com o medicamento em animais de laboratório. Estes estudos descrevem o que acontece com a substância no organismo e avaliam o quanto pode ser administrada de forma segura, sem provocar quaisquer efeitos adversos indesejáveis.

O relatório de segurança também inclui o cálculo da IDA. Esta informação é baseada em resultados de experimentos realizados em animais de laboratório e, em particular, no chamado *No-Observed Adverse Effect Level* (NOAEL), a dose sem efeito observável no teste mais sensível utilizado.

Existem intervalos de segurança para que os LMR não sejam ultrapassados, e, para garantir a segurança dos consumidores. Assim, a segurança é de importância primordial quando tanto o teor máximo de resíduo, quanto o intervalo de segurança são estabelecidos e os legisladores sempre erram para o lado da precaução. Como resultado, apesar de que resíduos acima do LMR não devam ocorrer, mesmo se ocorrerem eles geralmente não apresentam risco para o consumidor porque as margens de segurança utilizadas são muito grandes na fixação dos LMR.

Por exemplo, o cálculo do valor de LMR é baseado na ingestão diária aceitável para o medicamento em questão. Além disso, o cálculo LMR assume um consumo médio por pessoa de 500 gramas de carne, 1,5 litros de leite, dois ovos e 20 gramas de mel, valores bem maiores do que a média de consumo diária dos produtos citados.

A OMS recomenda que, uma vez determinado o NOAEL, um fator de segurança de entre 100 e 1000 (geralmente, dependendo do tipo de efeito) é aplicado para obter a IDA.

O Relatório de Resíduos contém todos os dados relativos à formação, natureza, comportamento e desaparecimento dos resíduos após a administração de um medicamento a um animal de produção.

Juntos, os resultados do relatório de resíduos sobre as quantidades e comportamento de resíduos em animais produção, com a IDA derivada do relatório de segurança alimentar e a ingestão teórica anteriormente mencionada (500 gramas de carne, 1,5 litros de leite, etc.) são



utilizados para calcular o LMR, pressupondo que os consumidores ingiram o nível máximo cada dia de suas vidas.

A determinação de resíduos é uma exigência da legislação europeia no âmbito de um regulamento do Conselho (EUROPA, 1990). Ao abrigo desta legislação, as substâncias devem ser inscritas em um dos quatro anexos do regulamento: Anexo I: LMR Final (Os dados do processo são consideradas adequadas para estabelecer um LMR final); Anexo II: Não é necessário LMR (Os dados constantes do processo demonstram que não há risco para o consumidor e LMR não são necessários); Anexo III: LMR provisórios (este é para medicamentos cujos LMRs podem ser estabelecidos, mas alguns esclarecimentos de estudos posteriores são necessários antes da fixação do LMR definitivo); Anexo IV (resíduos deste tipo de medicamento representam um risco inaceitável para o consumidor ou não há informação suficiente para permitir uma avaliação completa). Os produtos no Anexo IV são proibidos em animais de produção na União Europeia. Nenhum novo medicamento pode ser licenciado ou vendido para uso em animais de produção até que seus ingredientes ativos tenham sido inscritos nos anexos I, II ou III do regulamento.

Nesse contexto, os europeus adotaram, literalmente, o Princípio da Precaução estabelecido no Tratado de Cartagena (EUROPA, 2002), do qual o Brasil também é signatário, e utilizando esta premissa, no caso de ausência de disponibilidade conhecimento científico relativo ao assunto, estabeleceram quantitativamente os limites máximos de resíduos em produtos de origem animal, cujas metodologias de detecção e quantificação já estão razoavelmente difundidas e recomendadas pelo JECFA e acordadas pelo Comitê do *Codex Alimentarius*, e estabeleceram, novamente por ausência de conhecimento científico, que um alimento para animal sem PV fabricado na sequência de um alimento contendo PV somente pode ser considerado ausente de resíduo se contiver menos de 1% do princípio ativo encontrado no alimento com PV. Este posicionamento certamente condiz com a política de segurança alimentar da União Europeia e com o grau de exigência do consumidor europeu, contudo somente será possível conhecer efetivamente a correlação entre a administração de drogas veterinárias via alimento e a ocorrência de resíduos em produtos de origem animal após o desenvolvimento de estudos cujos resultados se confirmem por série histórica de observações sobre o monitoramento do uso de PV em alimentos para animais e sobre o monitoramento da formação dos resíduos PV nos produtos de origem animal. A norma brasileira já prevê os mesmos critérios mínimos para a aceitação de uma proposição de metodologia de limpeza de PV em linha de produção de alimentos para animais e os técnicos atuantes no setor pertinente à fiscalização de alimentos para animais continuam a debater

intensivamente o assunto no sentido de assegurar que os critérios estabelecidos confirmam nível de segurança aceitável pelos órgãos fiscalizadores e clientes estrangeiros.

Sobre estas informações pode-se concluir que esforço de pesquisa considerável é aplicado no desenvolvimento dos relatórios de segurança e de resíduos de medicamentos veterinários de forma que possam ser calculados os valores de IDA, fixados os LMR e estabelecidos os períodos de carência. Este processo, juntamente com o monitoramento de resíduos, para assegurar que não ocorrem resíduos acima do LMR e que as drogas proibidas não são utilizadas, serve para garantir a segurança para o consumidor, especialmente por serem utilizados amplos fatores de segurança em várias etapas do processo.

As violações dos limites máximos de resíduos ou a utilização de substâncias proibidas, quando detectadas no âmbito do programa de vigilância, são investigadas e processadas. Sanções legais são adotadas contra as pessoas ou empresas que ignoram as instruções sobre o uso correto dos produtos veterinários (REINO UNIDO, 2001; FAO/OMS, 1998, BRASIL, 2009).

Já existem sítios de internet, como por exemplo, o do Serviço de Agricultura de Estrangeira do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América (<http://www.mrlidatabase.com>), que disponibilizam os teores máximos de resíduos para cada tipo de produto agropecuário, para cada mercado consumidor no mundo.

### 3.2 ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO E ADITIVOS PARA ALIMENTAÇÃO ANIMAL DE UTILIZAÇÃO PROIBIDA

O banimento de antimicrobianos terapêuticos veterinários e aditivos melhoradores de desempenho no Brasil, teve início em 1998, logo a seguir ao banimento estabelecido pela OMS (Codex) ou pela CEE.

Na alimentação animal, iniciaram-se em 1998 pela avoparcina, através da divulgação interna no MAPA do Ofício Circular do Departamento de Fiscalização e Fomento da Produção Animal N° 47/1998. Mas na verdade a avoparcina teve a proibição de comercialização e utilização estabelecida por tempo indeterminado pela Portaria N° 818 do então Serviço de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 16 de outubro de 1998 (BRASIL, 1998). Tal banimento teve como motivação o suposto aumento da população bacteriana de enterococos resistentes a vancomicina (VRE) em seres humanos, esta última

utilizada na antibioticoterapia humana. A causa do banimento até hoje não foi comprovada (DIBNER; RICHARDS, 2005), mas o banimento ainda é utilizado como justificativa para a diminuição da prevalência de VRE em humanos nos anos após a proibição de uso de promotores de crescimento na Dinamarca e Noruega (AARESTRUP, 2004).

No mesmo ano, foi determinada a proibição de utilização das penicilinas, tetraciclina e sulfonamidas sistêmicas como melhoradores de crescimento ou preventivos por serem costumeiramente utilizados em humanos na terapia de doenças infecciosas (BRASIL, 1998) e tal procedimento teoricamente possui potencial para geração de germes resistentes.

Ainda em 1998, foi publicada uma norma (BRASIL, 1998) proibindo a fabricação, a importação, a comercialização e o emprego de preparações farmacêuticas de uso veterinário, de rações e aditivos alimentares contendo clorafenicol, furazolidona e nitrofurazona em animais cujos produtos fossem destinados à alimentação humana. O clorafenicol, por haver vários trabalhos publicados relatando-o como causador de anemia aplástica, tanto por via sistêmica como pelo uso tópico. Os nitrofuranos foram banidos por serem considerados carcinogênicos. Este banimento foi atualizado em maio de 2002 pela publicação da Instrução Normativa Nº 38 (BRASIL, 2002) e em junho de 2003 pela publicação da Instrução Normativa Nº 9 (furaltadona, nitrovin, nifurprazina e a nifuraldezona) (BRASIL, 2003).

Em 2002 foram banidos os arsenicais e antimoniais da utilização na alimentação animal (BRASIL, 2002) por estarem vinculados ao aumento do risco de aquisição de diabetes, câncer e doenças cardiovasculares (O'CONNOR et al., 2005).

Em 2004 foi proibida a administração, por qualquer meio, na alimentação e produção de aves, de substâncias com efeitos tireostáticos, androgênicos, estrogênicos ou gestagênicos, bem como de substâncias beta-agonistas, com a finalidade de estimular o crescimento e a eficiência alimentar (BRASIL, 2004).

No mesmo ano foi proibida a utilização de olaquinox, um antimicrobiano do grupo das quinoxalinas devido a suspeita de ser mutagênico, carcinogênico, causador de infertilidade e por prejudicar o crescimento nos testes realizados em animais, além de não ser possível o estabelecimento de uma IDA para esta droga (BRASIL, 2004; CHEN et al., 2008; Id., 2009; FANG et al., 2006; FAO/OMS, 1995; POUL; MIKAELIAN, 1994).

O carbadox, devido a suas propriedades genotóxicas e carcinogênicas nos testes realizados em animais, além da toxicidade alérgica provocada pelo manuseio de operadores em fábricas de ração, foi proibido em 2005 (BRASIL, 2005; CHEN et al., 2008; Id., 2009; FAO/OMS, 1990).

A última substância antimicrobiana que teve a utilização proibida na alimentação animal no Brasil foi a violeta genciana (também conhecida como cristal violeta) devido a seu potencial carcinogênico, após testes em animais (LITTLEFIELD et al., 1985; Id., 1989; BRASIL, 2007).

A título de curiosidade, os anabolizantes, artificiais ou naturais (zeranol, trembolona, hexestrol, dietilestilbestrol e dienestrol), para fins de crescimento e ganho de peso em animais de abate, desde 1991 tiveram a importação, a produção, a comercialização e a utilização proibidos pela Portaria N° 51, de 24 de maio daquele ano, a qual foi posteriormente substituída pela Instrução Normativa N° 10, de 27 de abril de 2001. (BRASIL, 1991; 2001).

### 3.3 CLASSIFICAÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS VETERINÁRIOS

Os antibióticos utilizados atualmente na terapêutica veterinária podem ser divididos em 12 classes (Quadro 1), cada uma com seu próprio mecanismo de ação (Quadro 2). Os nitrofuranos não foram incluídos por sua utilização ter sido banida.

Quadro 1: Classificação dos Antibióticos Veterinários

<b>Classe</b>	<b>Princípios Ativos</b>
Aminociclitois <sup>1</sup>	Espectinomomicina e Apramicina
Aminoglicosídeos <sup>2</sup>	Gentamicina e Neomicina
Beta-Lactâmicos <sup>2</sup>	Penicilina, Amoxicilina, Ceftiofur, Cefapirina
Fenicois <sup>2</sup>	Florfenicol, Clorafenicol
Fluoroquinolonas <sup>2</sup>	Enrofloxacina, Danofloxaxina
Lincosamidas <sup>1</sup>	Lincomicina, Clindamicina, Pirlimicina
Macrolídeos <sup>1</sup>	Eritromicina, Tilmicosina, Tilosina, Tulatromicina
Peptídeos <sup>2</sup>	Bacitracina
Pleuromutilinas <sup>2</sup>	Tiamulina
Polimixinas <sup>2</sup>	Colistina
Sulfonamidas <sup>1</sup>	Sulfadimetoxina, Sulfas combinadas, Sulfas potencializadas
Tetraciclina <sup>1</sup>	Clortetraciclina, Oxitetraciclina

<sup>1</sup>Bactericida; <sup>2</sup>Bacteriostático

Fonte: Adaptada de Griffin, 2004.

Quadro 2: Mecanismo de Ação dos Antibióticos

<b>Classe</b>	<b>Atividade</b>
Aminociclitois, Aminoglicosídeos, Fenicois, Lincosamidas, Macrolídeos e Tetraciclina	Interferem na síntese proteica bacteriana por ligarem-se ao RNA ribossômico
Beta-Lactâmicos	Prejudicam a produção da parede bacteriana
Fluoroquinolonas	Bloqueiam a replicação genômica por interferir na síntese de DNA
Peptídeos	Inibem a síntese da parede bacteriana
Polimixinas	Altera permeabilidade de membrana
Pleuromutilinas	Inibidor da síntese proteica
Sulfonamidas	Obstruem processos metabólicos, como a síntese de ácido fólico, necessários ao metabolismo bacteriano.

Fonte: Adaptada de Griffin, 2004.

### 3.4 ANTIBIÓTICOS VETERINÁRIOS DE USO INTERNO PARA SUÍNOS E AVES EM COMERCIALIZAÇÃO E UTILIZAÇÃO NO BRASIL

Existem no Brasil atualmente 2437 produtos veterinários registrados no MAPA. Destes, 161 são antibióticos de uso interno para suínos e aves. Dentre estes, 82 possuem recomendação de administração oral via rações. As sulfonamidas potencializadas, ou seja, adicionadas de potencializador de efeito como o trimetropim, não foram consideradas combinações de antibióticos. Entre os antibióticos com recomendação de administração oral via ração há 19 contendo combinações de classes de antibióticos (ex.: penicilina e estreptomicina), 16 contendo tetraciclina, 11 contendo sulfonamidas, nove contendo fluoroquinolonas, oito contendo beta-lactâmicos, cinco contendo aminoglicosídeos, cinco contendo macrolídeos, quatro contendo lincosamidas e os restantes, contendo um antibiótico registrado de cada classe, são: aminociclitol, peptídeo, pleuromutilina, polimixina e quinolona (SINDAN, 2010).

### 3.5 INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 65, DE 21 DE NOVEMBRO DE 2006

A instrução normativa nº 65/2006 estabelece a obrigatoriedade, para aqueles estabelecimentos que incluem produtos veterinários nos alimentos fabricados, de diversos controles, entre eles possuir boas práticas de fabricação implementadas na empresa e ter método de descontaminação de linha de produção descrito, incluído no manual de boas práticas de fabricação da empresa, aprovado pelo MAPA (BRASIL, 2006). A norma em questão estabelece estes e outros requisitos de forma genérica, os quais foram detalhados e aprimorados através da divulgação interna do Ofício Circular Nº 4 CPAA/DFIP/SDA, de 26 de março de 2009, e pela divulgação às entidades de classe envolvidas do Ofício Circular Nº 11/09 CPAA/DFIP/DAS (Anexo B), de 23 de abril de 2009, cujos detalhes relevantes são descritos no item 2.6.1.

O conceito de boas práticas de fabricação (BPF), cujos primórdios remontam a 1938 nos EUA e o conceito de análise de perigos pontos críticos de controle (APPCC), cuja aplicação teve início na década de 60 na produção de alimentos seguros, adaptada a partir de aplicações militares, têm sido desde então aprimorados. Foram incluídos como pré-requisitos

para conferência de certificação de qualidade por empresas auditoras certificadoras de âmbito internacional na avaliação de empresas produtoras de produtos de origem animal a partir de 1990 e, mais recentemente, na avaliação de empresas produtoras de alimentos para animais. A obrigatoriedade de implementação de BPF nos estabelecimentos fabricantes de alimentos para animais no Brasil foi estabelecida pela publicação da Instrução Normativa Nº 1, de 13 de fevereiro de 2003 e, mais tarde, pelo Decreto Nº 6.296, de 11 de dezembro de 2007 (BRASIL, 2007). Os requisitos mínimos de BPF foram regulamentados mais recentemente através da publicação da Instrução Normativa Nº 4, de 23 de fevereiro de 2007 (BRASIL, 2007) (ver Anexo A), que substituiu a Instrução Normativa Nº 1. Uma das práticas mais importantes referenciadas nos dois conceitos é a da rastreabilidade, também incluído na filosofia “*feed and food*”, onde a segurança alimentar do ser humano depende da segurança alimentar do alimento ingerido pelos animais que originam os produtos de origem animal consumidos pelo homem.

### 3.6 METODOLOGIAS DE DESCONTAMINAÇÃO DE EQUIPAMENTOS DE PRODUÇÃO E ARMAZENAGEM DE ALIMENTOS PARA ANIMAIS

Poucos foram os trabalhos publicados até o momento sobre métodos de descontaminação de linhas de produção de rações. Efetivamente, somente foram encontrados dois trabalhos sobre o tema na literatura científica. O primeiro é uma dissertação de mestrado sobre dois ensaios experimentais em equipamentos de produção de rações com o objetivo de avaliar a descontaminação da linha de produção utilizando quantidades diferentes de material de limpeza (MARTINEZ-KAWAS, 2008). O segundo, um artigo publicado no *Journal of Food Protection*, em janeiro de 2010, trata recuperação de resíduos de drogas em rações após adoção de procedimentos de limpeza nos equipamentos industriais de uso corrente (VAN DONKERSGOED et al., 2010).

### 3.6.1 Normas relativas à descontaminação de linhas de produção

Entre os métodos de descontaminação de linha de produção existentes há a segregação de equipamentos, a limpeza manual, o sequenciamento de produção e o *flushing*. Assim como no Brasil, a Instrução Normativa N° 65/2006 prevê a obrigatoriedade por parte das empresas interessadas — em obter do MAPA autorização para a fabricação de alimentos para animais contendo medicamentos — de terem método de descontaminação de linha descrito, nos Estados Unidos também há previsão de exigência de descrição dos procedimentos adotados para a descontaminação da linha de produção no sentido de evitar a contaminação cruzada (ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA, 1976). A Comunidade Europeia segue a mesma linha determinando que os estados-membros exijam dos fabricantes de alimentos para animais com medicamentos de seus respectivos países, mediante regulamentos próprios, possuam requisitos mínimos de higiene e boas práticas de fabricação, que os produtos fabricados possuam homogeneidade e não haja contaminação cruzada, que os fabricantes mantenham os registros atualizados auditáveis de fabricação e de controle de qualidade (EUROPA, 1990; EUROPA, 2005). São bastante genéricos nas regras estabelecidas. A única norma legal dentre as citadas que aborda os possíveis métodos a serem utilizados na descontaminação das linhas de produção é a americana, que se reporta especificamente a limpeza manual, ao *flushing* e ao sequenciamento de produção como formas de se evitar a contaminação cruzada. A norma canadense está em proposição (CANADIAN..., 2007), considera os requisitos estabelecidos pelas normas do *Codex Alimentarius*, pela norma americana e pela europeia e vai mais além. Considera que a limpeza manual dos equipamentos de produção de rações é economicamente inviável e estabelece os critérios principais de controle dentre as BPF para licenciamento de um estabelecimento: equipamentos de pesagem e medição com precisão apropriada e testados anualmente; equipamentos de mistura testados (utilizando marcadores como cobre, zinco ou manganês) no máximo a cada três anos (conforme risco) e estabelecendo coeficiente de variação máximo de 5% para premixes, 10% para núcleos e 15% para rações; gerenciamento do *carryover* de drogas por *flushing* e sequenciamento; e estabelecimento de procedimentos de recolhimento (*recall*). Todas se baseiam no código de boas práticas de alimentação animal da Comissão do *Codex Alimentarius* (FAO/OMS, 2004).

No Brasil, o controle dos equipamentos de medição e o estabelecimento de procedimentos de recolhimento ou *recall* estão previstos para todos os estabelecimentos fabricantes de alimentos para animais pela Instrução Normativa N° 4/2007, no Regulamento



de BPF ali estabelecido. Já os itens homogeneidade e gerenciamento de *carryover* também foram estabelecidos pelo MAPA na Instrução Normativa Nº 65/2006, mas de forma superficial. Assim, pela insegurança e polêmica gerada por esta última entre os profissionais de fiscalização, em março de 2009 estes e outros itens relevantes foram mais bem discriminados mediante a distribuição do Ofício Circular Nº 4 CPAA/DFIP/SDA, de 26 de março de 2009, interno (divulgação vedada), e pela distribuição do Ofício Circular Nº 11/09 CPAA/DFIP/SDA, de 23 de abril de 2009 para as entidades de classe envolvidas (SINDIRAÇÕES, 2009) (ver Anexo B). Somente nestes últimos observou-se efetivamente a exigência de homogeneidade de premixes ou de rações com medicamentos por coeficiente de variação de no máximo 5%. Ali se encontra a determinação de que a empresa deve ser classificada no Grupo I, categoria mais graduada, na avaliação das boas práticas de fabricação através da aplicação por *check-list* específico e que as BPF estejam implementadas há pelo menos seis meses para obtenção de autorização. Verificou-se nestes outra importante definição: a de que alimentos para animais sem medicamento produzidos após a fabricação de alimentos com medicamentos somente podem ser produzidos para categorias não sensíveis (animais para os quais o medicamento utilizado não impõe risco de intoxicação — como, por exemplo, monensina sódica para equinos — e que não estejam em período de terminação). Nestes define-se que os alimentos para categorias animais não sensíveis podem conter no máximo 1% da dose de princípio ativo medicamentoso contido no alimento com medicamento previamente produzido. Define-se ainda que a validação de metodologia de descontaminação da linha de produção deve ser feita pela análise direta do princípio ativo utilizado no alimento com medicamento em três partidas piloto e que, na sequência de produção destas empresas, se aprovadas, os alimentos para as categorias animais consideradas sensíveis somente poderão ser produzidas após a fabricação de alimentos sem medicamentos para as categorias consideradas não sensíveis. Através do Ofício em referência também se definiu que a autorização para fabricação de rações com medicamentos tem validade de dois anos, podendo ser revogada em qualquer ocasião. São itens muito relevantes que até serem definidos permitia muitas interpretações por parte dos profissionais de fiscalização e diversas alegações por parte das empresas pleiteantes.

### **3.6.2 Métodos efetivos de descontaminação de linha de produção e equipamentos de armazenagem**

#### *3.6.2.1 Limpeza manual*

A experiência prática demonstra que, somente os equipamentos desmontáveis, revestidos internamente por aço, de fabricação de premixes e núcleos para alimentação animal verticais, onde não haja transporte por rosca e por elevador de canecas até o silo de ensacamento, são passíveis de limpeza manual como medida corriqueira de descontaminação da linha de produção em substituição à utilização de *flushing*. A limpeza manual demanda o fechamento da linha de produção, acarretando em custos pelo tempo de paralisação da mesma e demanda treinamento especializado para os funcionários encarregados, pois alguns equipamentos são considerados ambiente recluso, acarretando, por este mesmo motivo, o pagamento de insalubridade (BRASIL, 2009)

Mas, a limpeza manual é a única opção para evitar a contaminação cruzada nos equipamentos de transporte a granel de alimentos para animais (caminhões-silo) e nos silos das granjas de produção de suínos e aves. A Instrução Normativa Nº 65/2006 prevê a necessidade da aplicação de processo de limpeza validado para os caminhões de transporte a granel de alimentos com medicamentos (BRASIL, 2006).

#### *3.6.2.2 Flushing*

*Flushing* é o procedimento de limpeza de linha de produção que consiste em fazer circular nos equipamentos onde há passagem de alimento com medicamento produto com capacidade de arraste (*flush*) para promover a redução da contaminação residual em lote subsequente produzido.

O material de *flushing* ou *flush* trata-se de material com capacidade de arraste e incorporação dos resíduos de produtos veterinários deixados previamente na linha de produção pela elaboração de alimento com medicamento. Os mais comumente utilizados em linhas de produção de rações são o milho moído, a cevada, silagem de cevada, farelo de soja,

etc. Nos equipamentos de produção de premixes e núcleos, além do milho, é comum a utilização de elementos normalmente usados como veículos, como caulim ou casca de arroz.

A quantidade de material utilizado para *flushing* é relevante porque quanto maior a quantidade de material utilizado menor a cinética do material dentro do equipamento de produção e, conseqüentemente, menor a capacidade de arraste do alimento medicado ali remanescente. O material de *flushing* pode ser descartado ou armazenado para fabricação de alimento contendo o mesmo produto veterinário. Quanto menor a quantidade necessária de material de *flushing* para descontaminação da linha de produção, com exceção daqueles casos onde a especificação do equipamento não o permita, é vantajosa em termos operacionais e econômicos para os fabricantes. Vantajosa operacionalmente por ter que gerenciar menor volume de material a ser descartado ou reaproveitado. É vantajosa economicamente no caso do descarte do material e pelo fato da passagem de maior volume de material de *flushing* pelo equipamento demandar maior gasto de energia (MARTINEZ-KAWAS, 2008; VAN DONKERSGOED, 2010)

Ambos os trabalhos acima citados, de Martinez-Kawas (2008) e de Van Donkersgoed (2010), corroboram a recomendação existente de conhecimento prático para utilização de volume de material de *flushing* entre 5% e 10% da capacidade do misturador. O primeiro trabalho citado é mais abrangente neste aspecto, pois testa mais variações de quantidade de material de *flushing*.

Os dois trabalhos também demonstram que a utilização de um único *flushing* na linha de produção após a elaboração de alimento com medicamento é capaz de reduzir a contaminação por produto veterinário no alimento fabricado em sequência em mais de 90% da dose inicialmente utilizada.

### 3.6.2.3 Sequência de produção

De acordo com a Instrução Normativa N° 65 (Brasil, 2006) a sequência ou sequenciamento de produção é considerado fator altamente relevante na conferência de segurança adicional para a prevenção de contaminação cruzada nos casos de empresas que somente utilizam *flushing*, e não limpeza manual, para a remoção dos resíduos de produtos veterinários da linha de produção. Sabedoras da gama de alimentos fabricados, as empresas devem construir matrizes de sensibilidade próprias. A matriz de sensibilidade é uma tabela ou

matriz em esquema gráfico que delinea e correlaciona a compatibilidade existente entre produtos para alimentação animal produzidos em sequência numa mesma linha de produção. Considera-se na sua elaboração o risco que a eventual contaminação residual constitui para os animais a que se destinam. Deve considerar todas as possíveis combinações de sequência sabendo-se a totalidade de produtos usualmente fabricados. A sequência de produção diária deve ser estipulada com base nesta matriz de sensibilidade.

#### *3.6.2.4 Segregação de linha de produção*

A segregação de linha de produção, ou seja, o uso dedicado de uma linha de produção para a fabricação de alimentos para animais com medicamentos é uma forma eficaz de evitar a contaminação indesejável. Contudo, em geral os equipamentos de produção de alimentos para animais encontrados no Brasil, principalmente aqueles para a fabricação de rações, são grandes, impossibilitando sua segregação para tal. Mesmo nos estabelecimentos onde há mais de uma linha de produção e é possível a segregação, nunca esta é dedicada somente à produção de alimentos com medicamentos. Os alimentos com medicamentos são produzidos apenas na linha segregada, mas esta não é utilizada somente para a fabricação de alimentos com medicamentos. Esta linha de conduta está em conformidade com o disposto no Ofício Circular Nº 11 supracitado, pois as autorizações concedidas pelo MAPA são específicas por linha de produção e por tipo de alimento fabricado. As autorizações são concedidas para linhas de produção de premixes ou núcleos ou para linhas de produção de rações e concentrados.

#### **3.6.3 Concentração-alvo**

A maioria das normas existentes, genericamente, define que os equipamentos necessitam ser limpos ou descontaminados após a produção de alimentos com medicamentos para evitar contaminações indesejáveis, seja para evitar a destinação inadequada de alimentos contendo resíduos para animais em fase de terminação, seja para evitar a intoxicação aguda em espécies que não toleram determinados princípios ativos medicamentosos. Ou seja, o

objetivo é garantir ausência de contaminação que possa causar danos à saúde humana e à saúde animal.

Não existe volume de dados disponíveis sobre a quantidade de resíduos encontrados nos equipamentos de produção comumente utilizados após adoção de procedimentos de limpeza. Esta informação é necessária para assegurar que os limites adotados pelas normas têm chance razoável de serem alcançados pela indústria. Há poucos dados disponíveis sobre o nível de *carryover* de produtos veterinários aceitável nas rações baseados em estudos de análise de risco voltados para a saúde animal e para a segurança alimentar. Apesar de um princípio ativo de produto veterinário ser recuperável por análise laboratorial em rações, o resíduo pode não representar necessariamente um risco de nível inaceitável para a saúde animal ou para a saúde humana (VAN DONKERSGOED et al., 2010).

Pesquisadores canadenses propõem a adoção de teores de referência de *carryover* de produtos veterinários em rações a partir de derivação do cálculo das IDAs (NESTMANN; LYNCH, 2007), considerando fatores de segurança baseados na recomendação de dosagem mais elevada, o *carryover* possível de ocorrer, as diferenças de tolerância entre as espécies animais, e as IDAs estabelecidas para cada droga. Considerando o vácuo de conhecimento existente a respeito do efetivo prejuízo que pode ser causado à saúde animal e à saúde humana por resíduos de produtos veterinários encontrados em rações, parece ser uma alternativa interessante até que exista conhecimento aplicado para a definição do risco efetivo embutido na presença dos resíduos determinados e tem sido utilizado como referência para a definição de dosagem máxima para alguns produtos veterinários registrados no Canadá.

No Brasil, não foi estabelecida uma concentração limite, apenas foram adotados critérios a serem adotados na produção de alimentos para animais com medicamentos, dentre eles o respeito à dosagem máxima recomendada para cada produto. Está estabelecido para estes que a concentração alvo a ser atingida é 1% da dose terapêutica recomendada no alimento fabricado posteriormente a produto com medicamento.

#### **3.6.4. Análise da engenharia do equipamento**

O tema em questão, na verdade, é direta e quase que exclusivamente influenciado por princípios físico-químicos que envolvem reações (de agregação e de impregnação) determinadas pela composição do alimento produzido, pelo tipo de movimentação à qual o

alimento é submetido e suas interações no contato com a superfície interna dos itens do equipamento (BRASIL, 2007).

A experiência prática demonstra que estruturas com revestimento interno de material liso e arredondado, como, por exemplo, o aço inoxidável que é utilizado nos equipamentos de fabricação de produtos veterinários, são menos predisponentes à agregação de material. Há, no entanto, que se considerar que o parque industrial brasileiro de alimentação animal tem grau considerável de obsolescência, a maior parte com mais de dez anos de uso, equipamentos que não foram desenvolvidos para permitir a não formação de resíduos em seu interior. Os equipamentos tradicionais de fabricação de rações são compostos por um moinho, um misturador, uma ou mais roscas transportadoras (possuem um dispositivo interno em formato de hélice), um ou mais elevadores, e um ou mais silos de expedição ou silos de ensacamento. Um esquema básico simplificado pode ser visualizado na Figura 1 (BRASIL, 2007).

Os equipamentos mais modernos evoluem gradativamente no sentido de apresentarem menor acúmulo de resíduos, por serem construídos de materiais que promovem menor retenção de material e uso da gravidade em plantas verticais. Os silos de armazenagem de produtos a granel mais modernos, por exemplo, são arredondados ao invés de retangulares e não possuem traves internas de manutenção da estrutura, mas sim externas. Os equipamentos de transporte de matérias-primas e produtos acabados, em sua grande maioria roscas transportadoras e elevadores de canecas, vêm sendo substituídos por equipamentos de transporte pneumático e transportadores de redler (esteira formada por elementos em corrente). Nestas premissas é importante se observar o material de constituição do revestimento interno dos equipamentos, com os quais o alimento entra em contato, aqueles dispositivos que possuem cantos vivos, frestas ou câmaras onde possa haver acúmulo de material. Outra característica considerada relevante é a ausência de carga elétrica na parede do misturador. Os equipamentos mais modernos possuem aterramento da câmara interna do misturador para evitar o acúmulo de material por atração eletrostática. Nas Figuras 4 e 5 pode-se visualizar esquemas de projetos mais modernos e elaborados (BRASIL, 2007).

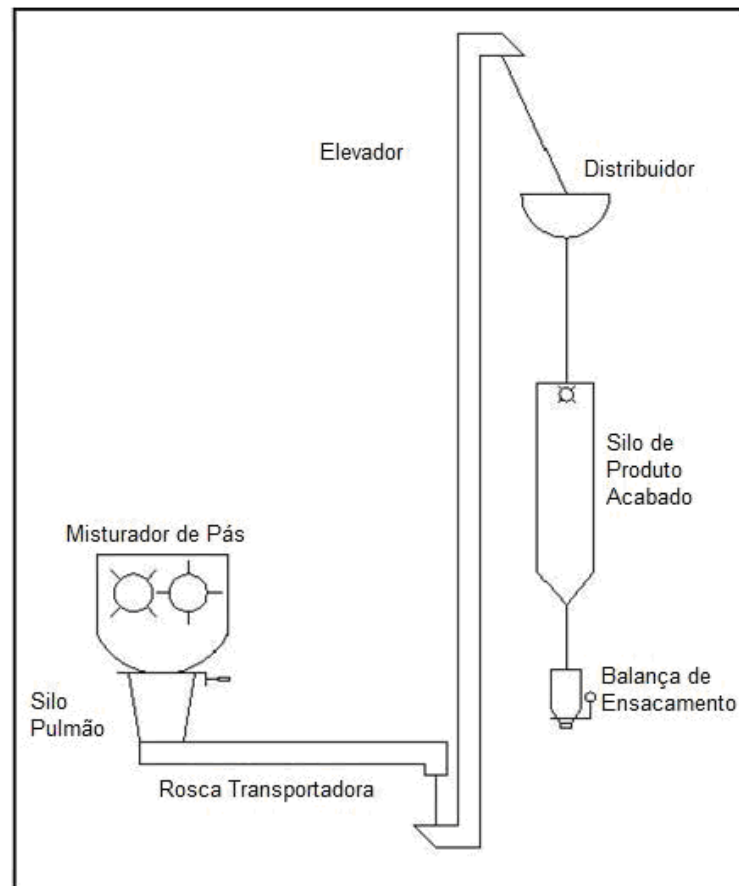


Figura 1: Esquema simplificado de fábrica de rações.  
 Fonte: Borges, 2008.

Nas fábricas de rações mais simples como a esquematizada na Figura 1 observa-se, a existência de dois pontos onde é mais comum o acúmulo de resíduos dos produtos elaborados: o elevador e o silo de produto acabado. O primeiro possui uma câmara, chamada “pé do elevador”, que acumula o material que transborda das canecas à medida que estas passam fixadas a uma correia (Figura 2). Já o silo de produto acabado contém em seu interior um esqueleto metálico para evitar deformações e possui formato cônico constituído por cantos “vivos” onde se acumulam resíduos (Figura 3). Estas observações são corroboradas pelo estudo de Martinez-Kawas (2007), onde se compara a formação de *carryover* nos equipamentos da linha de produção.

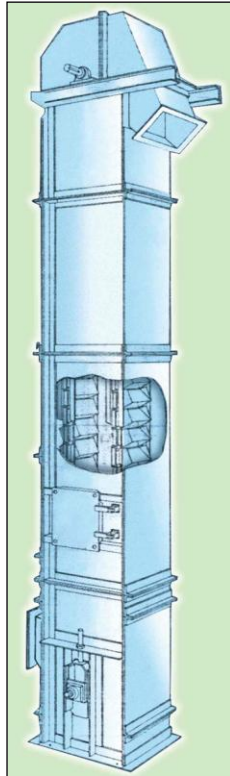


Figura 2: Elevador de canecas para movimentação de alimentos em produção.  
Fonte: Movers Índia Private Limited, 2009.

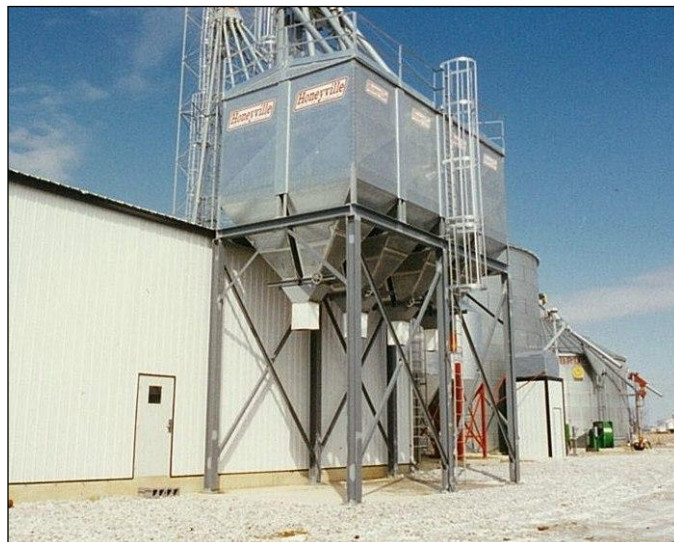


Figura 3: Silo de expedição a granel para produtos acabados.  
Fonte: Honeyville Metal Inc., 2009.



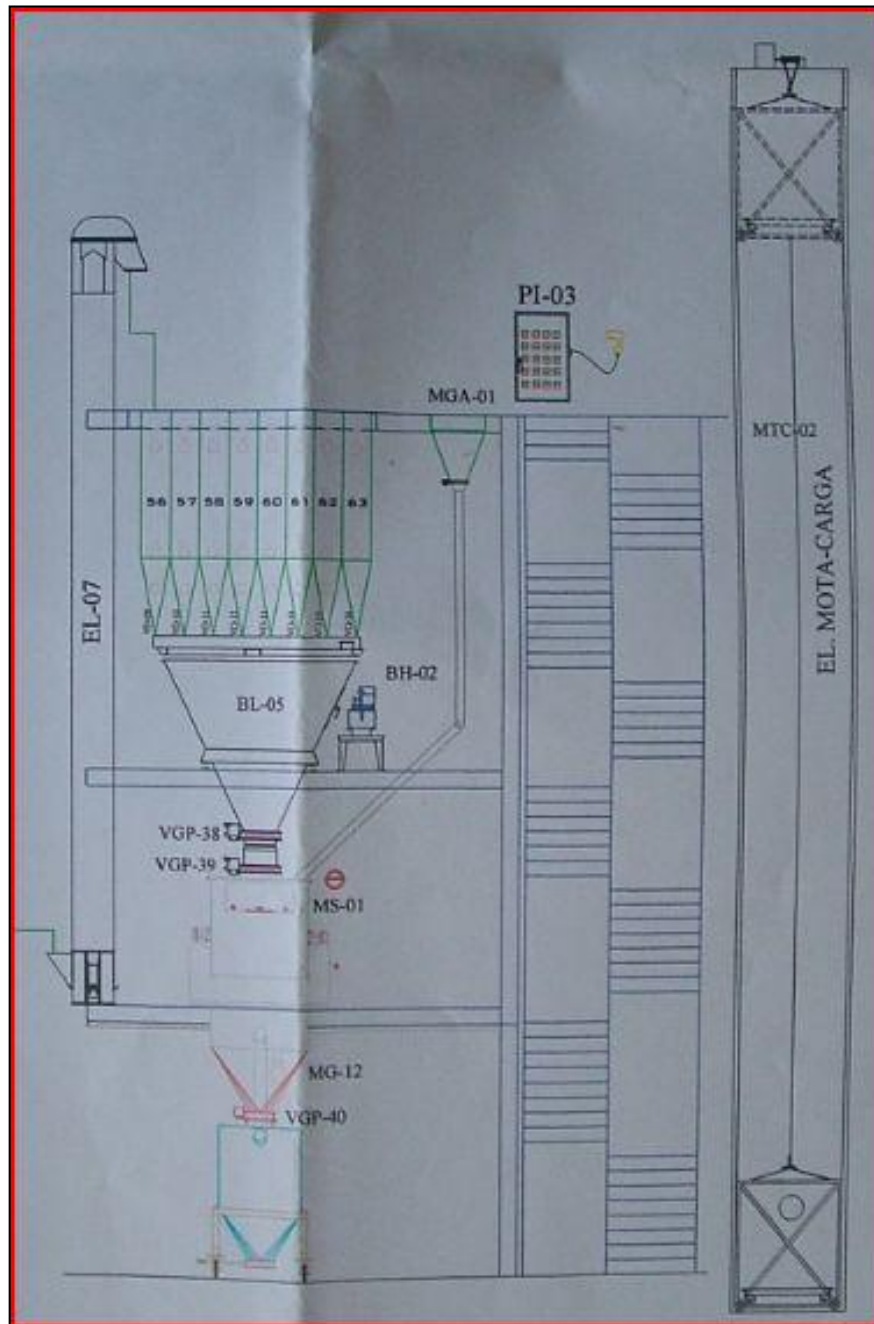


Figura 4: Desenho esquemático de fábrica de premixes.  
 Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

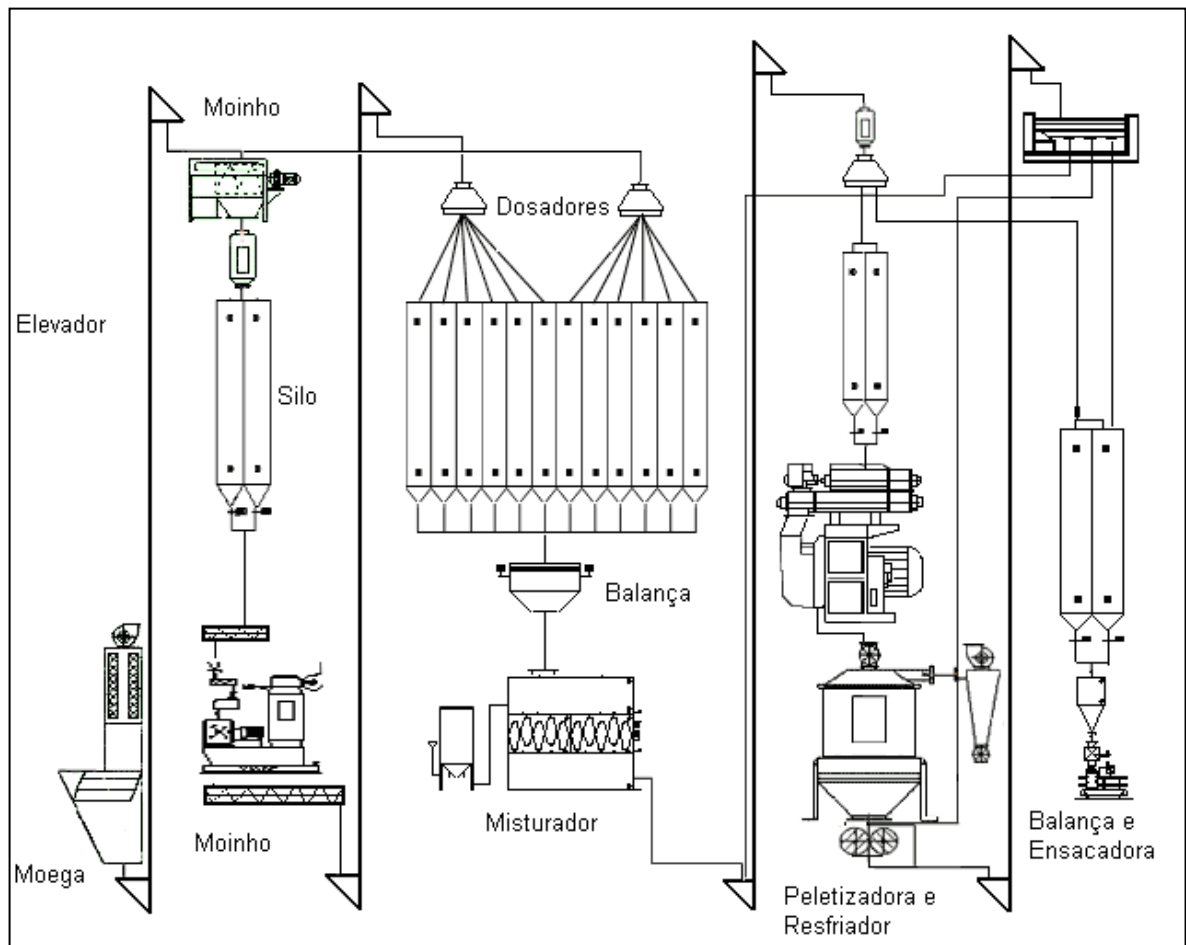


Figura 5: Desenho esquemático de fábrica de rações completa.  
 Fonte: Feedmachinery, 2009.

Considerando os possíveis pontos de acúmulo de resíduos existentes no equipamento, quanto menor o percurso realizado por uma substância que se queira posteriormente eliminar do sistema, o produto veterinário, mais fácil será esta eliminação. Por este motivo recomenda-se que os produtos veterinários a serem utilizados na fabricação de alimentos com medicamentos sejam inseridos diretamente no misturador, de forma que o percurso da linha de produção a ser descontaminado seja o menor possível (MARTINEZ-KAWAS, 2007).

### 3.7 MÉTODOS DE DETECÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS EM ALIMENTOS PARA ANIMAIS

Existem várias publicações científicas descrevendo metodologias de detecção de antimicrobianos na matriz ração. Por ser uma matriz complexa (ingredientes das mais diversas naturezas químicas e conseqüente variedade de íons presentes, na verdade uma matriz composta por um conjunto de matrizes) são poucos os laboratórios brasileiros que realizam estas análises como rotina. As detecções de drogas veterinárias em alimentos para animais remontam a 1953 (GRADY; WILLIAMS, 1953) com a publicação de descrição de técnica de detecção de clortetraciclina por contagem de colônias sensíveis em placas de cultivo bacteriano. Três anos após foi publicada descrição da técnica de determinação de traços de nicarbazina em rações de frango (PORTER, 1956). No ano seguinte publicava-se a descrição de método de detecção colorimétrico para a clortetraciclina (CHICCARELLI; WOOLFORD; TROMBITAS, 1957). A partir de então, somente em 1971 foi publicada a descrição de detecção de tilosina por cromatografia em camada delgada (DEBACKERE; BAETEN, 1977) foi publicada a descrição de método de detecção para tiopeptinas em rações (TAKANO; NOMURA, ARAKAWA, 1977), um antimicrobiano sulfurado comumente utilizado àquela época na produção de aves e, na seqüência, várias outras substâncias medicamentosas veterinárias tiveram a metodologia de detecção descrita e publicada: Lasalocida (HAGEL, 1978); virginiamicina (RAGHEB; BLACK; WAISNER, 1979) e nosiheptídeos (PASCAL; GAILLARD; MOREAU, 1979); compostos contendo radical tiazol (SHIM; TOLAN; FINK, 1980.); higromicina-B (FOGLESONG; LEFEBER, 1982); monensina sódica (MACY; LOH, 1983), neomicina (STAHL; KRATZER, 1984), salinomicina (GORAS; LACOURSE, 1984), efrotomicina (FINK; STONG, 1984); narasina (HUSSEY et al., 1985) e amprólio (KRIVANKOVA; BOCEK, 1985); antibióticos ionóforos (JOHANNSEN, 1991) e clortetraciclina (HOLLAND et al., 1991) por cromatografia líquida; violeta de genciana (ROYBAL; et al., 1992), diclazuril (DEKOCK; DESMET; SNEYERS et al., 1992) e avoparcina (GLIDDON et al., 1992); bacitracina de zinco (WILLIAMS et al., 1994); os macrolídeos e as tetraciclinas (MARKAKIS, 1996); tilmicosina (READNOUR; HELTONGROCE; DIXON et al., 1997); avilamicina (SCOTT; YORDY; COLEMAN et al., 1999); antibióticos contendo enxofre (beta-lactâmicos e lincomicina) (LACOURSE; DASENBROCK, 1999) e eritromicina (BERNABEU et al., 1999); ácido oxolínico (SAAD et

al., 2002); tiamulina (RODRIGUEZ-COMESANA; CANCHO-GRANDE; SIMAL-GANDARA, 2003); neomicina (MEGOULAS; KOUPPARIS, 2004); cinco tipos de antimicrobianos por técnica de detecção qualiquantitativa rápida de imunoensaio (SITU; ELLIOT, 2005); lincomicina (DOUSA et al., 2006); apramicina (ZHANG et al., 2007) e amoxicilina (DE BAERE; DE BACKER, 2007); e semduramicina (entre os coccidiostáticos ionóforos) (VINCENT et al., 2008).

As técnicas de detecção evoluíram com o passar dos anos, iniciando por ensaios biológicos utilizando inoculação de cultura de cepas bacterianas com sensibilidade genérica ou específica para alguns antimicrobianos, passando para detecção por métodos colorimétricos, fluorescência, ultravioleta, cromatografia líquida de alta eficiência e, finalmente, nos últimos anos, cromatografia associada à espectrometria de massa. Recentemente, com a evolução da imunologia e da biologia molecular descreveu-se técnica de detecção de imunoensaio simples e também mista, com marcadores moleculares (LINK; WEBER; FUSSENEGGER, 2007). As técnicas de detecção citadas abrangem um número razoável de princípios ativos, são reproduzíveis, quanto mais modernas, maior é o custo por análise, mas podemos verificar que não são oferecidas como rotina por laboratórios comerciais que oferecem análise quantitativa de resíduos dos mesmos princípios ativos em produtos de origem animal, os quais também não são muitos. A demanda por este tipo de análise quantitativa está aumentando consideravelmente e os laboratórios estão se interessando em validar metodologias de detecção. O MAPA também está desenvolvendo protocolos experimentais para detecção de algumas drogas veterinárias na matriz ração em laboratórios componentes da rede oficial (CNPq, 2008).

### 3.8 ASPECTOS COMERCIAIS E POLÍTICOS ENVOLVENDO A UTILIZAÇÃO DE PRODUTOS VETERINÁRIOS

A adoção do Princípio da Precaução parece ser a alternativa mais prudente adotada internacionalmente enquanto não existem conhecimentos aplicados específicos que garantam quais os limites dos possíveis danos causados pelo uso de produtos veterinários, seja com relação aos limites de utilização como terapêuticos (pelo risco de toxidez na transferência via produto de origem animal ao ser humano), seja com relação aos limites de utilização como

melhoradores de desempenho (pelo risco de provocarem resistência bacteriana supostamente transferível para microorganismos da flora bacteriana humana) (POST, 2006).

Nos últimos anos, foi possível identificar os efeitos danosos à saúde animal e à saúde humana de diversos compostos como nitrofuranos, clorafenicol, arsenicais, antimoniais, olaquinox e carbadox, levando ao banimento da utilização dos mesmos.

Contudo, a adoção de diferentes condutas por diferentes mercados ou países com relação à utilização de produtos veterinários, gera barreiras técnicas e disputas comerciais entre os países na Organização Mundial de Comércio (HEBERER et al., 2007). Enquanto esta última, com base na OMS (*Codex Alimentarius*) oscila entre a adoção do Princípio da Precaução (abordagem europeia) e a análise de risco (abordagem americana) (COX JR.; RICCI, 2007), cada país ou mercado adota posturas específicas com relação a resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal e com relação à prevenção de resistência bacteriana.

Apesar de haver o Regulamento do Comitê Europeu 2377/90 para definição de quais os limites máximos de resíduos em determinados produtos e quais aqueles para os quais a tolerância é zero por ausência dos subsídios necessários para o cálculo dos LMRs, os países membros tem arbítrio para adoção de normas mais restritivas. A Suécia e a Dinamarca, baniram completamente a utilização de antimicrobianos como melhoradores de desempenho enquanto a União Europeia determina o banimento de apenas alguns deles, sempre envolvendo muito debate e polêmica a respeito dos benefícios causados aos animais e seres humanos (PUGH, 2002; CASEWELL et al., 2003).

A Rússia tem tolerância zero para resíduos de clortetraciclina em carne de frango. China e Europa têm tolerância zero para resíduos de ractopamina em carne suína, no entanto a primeira produz e exporta esta substância. As drogas coccidiostáticas são outro grupo com grande variação de aceitação de resíduo em diferentes países ou mercados. As diferenças de tratamento das normas existentes em diferentes países não devem ser menosprezadas, mas muitas vezes carecem da devida fundamentação científica, sob influência de interesses econômicos e políticos, e o que, a princípio, é uma barreira técnica, se converte numa barreira comercial (POST, 2006). A bacitracina de zinco representa um desses casos. Enquanto o fabricante deste peptídeo afirma que o banimento europeu tem como base o risco zero e não uma análise de risco extensiva adequada já que o produto é degradado pelas enzimas intestinais, a Comunidade Europeia não esclarece os critérios que motivaram o banimento. Por estes motivos alguns pesquisadores creem ser necessária a criação de regra equalitária com base científica sólida pelo *Codex Alimentarius*, a ser aceita pelos países membros, para

adoção de limites de resíduos em alimentos para animais e produtos de origem animal. Até que seja possível chegar num consenso de quais os critérios relevantes para adoção de tal regra equalitária, muita pesquisa aplicada será necessária.

Em outubro de 2009, Santa Catarina recebeu uma missão da CEE para avaliar a possibilidade de exportação de carne bovina e de carne suína para aquele bloco econômico, dividida em dois grupos, um direcionado para avaliação das condições de sanidade animal e outro direcionado para avaliação das condições de saúde pública envolvendo estas cadeias produtivas. Antecipadamente, com relação à produção de carne suína, houve demonstração de preocupação com a ausência de ractopamina e seus resíduos nos produtos cárneos aqui produzidos (EUROPEAN COMMISSION, 2009).

O cloridrato de ractopamina trata-se de um aditivo melhorador de desempenho beta-agonista utilizado para diminuir a camada de gordura subcutânea e peritoneal de suínos na fase de terminação, sendo administrado via ração.

Acompanhando as atividades do grupo de auditores voltado para avaliação das condições de saúde pública na produção de carne suína, pode-se observar que, durante as vistorias a granjas de produção e plantas de abatedouros houve preocupação direcionada com bem estar animal, com o controle da utilização de produtos veterinários e com a rastreabilidade.

Durante a auditoria não demonstraram interesse em inspecionar fábricas de ração. No entanto, no relatório concluem que as autoridades competentes não decidiram como e qual tipo de análise será realizado em produtos para alimentação animal para a presença de ractopamina e que não há metodologia validada. Ressaltam que deve haver garantias de que os animais não receberam ractopamina em nenhum ponto do ciclo de produção, pelo aprimoramento da rastreabilidade animal e incluindo o monitoramento de ractopamina em alimentos para suínos, não apenas realizando análises na urina de nos suínos. Relata ainda que o MAPA está providenciando a validação da análise na matriz ração. Convida o Brasil, no prazo de 25 dias do recebimento do relatório, apresentação de plano de ação para correção das deficiências apontadas. O MAPA, frente ao relatório apresentado, está redigindo proposição de ações corretivas que venham a permitir a abertura da CEE à importação de carne suína brasileira (EUROPEAN COMMISSION, 2009).

Afinal, lógico seria pressupor num país que detém o plantel avícola e suinícola representativo como o Brasil, pela disponibilidade de animais, as pesquisas envolvendo a farmacodinâmica de produtos veterinários, desde sua administração via alimentos para animais ou água e a correspondente ocorrência de seus resíduos em produtos de origem

animal, num país eminentemente exportador de carnes das duas espécies, que o desenvolvimento de projetos de pesquisa correlatos ocorreria com grande frequência. No entanto, não é o que se observa. Existe razoável disponibilidade de publicações de trabalhos científicos discorrendo sobre a farmacocinética de produtos veterinários, contudo poucos abordam a perspectiva da administração via alimento, formação de resíduo no produto de origem animal (BEVILL, 1984; KENNEDY; BLANCHFLOWER; O'DORNAN et al., 1997; CANNAVAN; KENNEDY, 2000; MOTTIER et al., 2003; MULDER et al., 2005; GOTO et al., 2005; MORTIER et al., 2005; SOFOS, 2008), influência sobre a resistência bacteriana de patógenos humanos (FLOREA et al., 2004) ou seu comportamento quando inserido em linhas de produção de alimentos para animais (ARIAS et al., 2007). É uma oportunidade que está aberta aos pesquisadores e pouco aproveitada.

## 4 METODOLOGIA

Para o presente trabalho foram analisados os dados obtidos de auditorias realizadas *in loco*, e, aqueles registrados nos memoriais descritivos de metodologia proposta de descontaminação de linha de produção submetidos à avaliação do MAPA.

### 4.1 MATERIAIS

Foram auditadas oito empresas fabricantes de alimentos para animais (premixes e rações), localizadas em diversos pontos do Estado de Santa Catarina. A localização específica das plantas fabris não pôde ser revelada, para cumprir o compromisso de confidencialidade, firmado com as empresas para obtenção dos dados. Sete das plantas fabris auditadas eram de agroindústrias e uma delas de fabricante comercial.

### 4.2 MÉTODOS

#### 4.2.1 Auditorias de boas práticas de fabricação (BPF)

A discussão foi construída pela análise dos dados obtidos de auditorias realizadas *in loco* e aqueles registrados nos memoriais descritivos de metodologia proposta de descontaminação de linha de produção submetidos à avaliação do MAPA.

As auditorias foram agendadas pelo Serviço de Fiscalização de Insumos Pecuários, após manifestação das empresas interessadas, por meio de requerimento para realização da



auditoria para avaliação da empresa para obtenção de autorização de fabricação de alimentos para animais com medicamentos. Os interessados também apresentaram ao MAPA uma declaração de que possuem BPF implantadas a mais de seis meses e remeteram cópia de seu manual de boas práticas de fabricação completo. O manual de boas práticas de fabricação completo, segundo a Instrução Normativa N° 4/2007, tem como anexos obrigatórios nove procedimentos operacionais padrão obrigatórios:

- a) Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas e de embalagens;
- b) Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios;
- c) Higiene e saúde do pessoal;
- d) Potabilidade da água e higienização de reservatório;
- e) Prevenção de contaminação cruzada (incluindo a validação do processo de limpeza dos equipamentos, testes de homogeneidade de mistura e sequência de fabricação);
- f) Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos;
- g) Controle integrado de pragas;
- h) Controle de resíduos e efluentes;
- i) Programa de rastreabilidade e recolhimento de produtos (*Recall*) (BRASIL, 2007).

O interessado deve também, previamente à auditoria, quando da realização pela empresa dos testes piloto para fundamentação do método de descontaminação de linha de produção que será apresentado incluso no procedimento operacional padrão de prevenção de contaminação cruzada, enviar ao MAPA comunicação de realização de estudo de validação de limpeza de equipamentos, comunicação feita através de formulário padrão contido no Ofício CPAA/DFIP/SDA Circular N° 11/2009.

A empresa deve possuir:

- a) BPF implantadas, conforme disposto na IN N° 04/2007, há pelo menos seis meses;
- b) Local isolado, com sistema de exaustão independente e acesso controlado de pessoas para armazenamento e pesagem de medicamentos;
- c) Local separado para armazenamento de aditivos antimicrobianos e coccidiostáticos;
- d) Validação de processo de limpeza de equipamentos visando evitar a contaminação cruzada;
- e) Grade de sensibilidade – metodologia de sequenciamento da produção conforme necessidade – para prevenção da contaminação cruzada; e
- f) Controle sobre o processo de mistura através de testes de homogeneidade.

Atendidos os requisitos documentais e estruturais pré-auditoria, acima descritos, o Serviço de Fiscalização de Insumos Pecuários, definiu a equipe de auditores, composta de três

fiscais e, a data da realização da auditoria. A equipe auditora se deslocou para a empresa na data determinada e realizou a auditoria cumprindo as seguintes etapas:

- a) Reunião pela equipe auditora para definição do auditor líder e roteiro da auditoria;
- b) Reunião entre a equipe auditora do MAPA e participantes da empresa (o responsável técnico da empresa esteve presente e ficou à disposição da equipe auditora durante toda a auditoria);
- c) Discussão entre os auditores sobre o manual de BPF apresentado;
- d) Solicitação e avaliação dos registros ou documentos necessários para evidenciar o cumprimento dos procedimentos de controle descritos no manual apresentado (análises laboratoriais, planilhas de monitoramento e verificação, registros dos produtos e seus fornecedores, programa de treinamento de pessoal e sua respectiva comprovação, cronograma de manutenção das instalações e equipamentos, entre outros);
- e) Inspeção “*in loco*” das operações para verificar a correspondência entre informações documentadas e a execução das mesmas, verificando especialmente:
  - se a sala de armazenagem e estocagem de medicamentos é isolada, devidamente identificada, com controle de acesso de pessoal;
  - se o sistema de exaustão da sala de medicamentos é independente;
  - se há equipamentos (refrigerador, termômetro, higrômetro) e procedimento para controle da temperatura e da umidade da sala de armazenagem de medicamento;
  - se os aditivos antimicrobianos e coccidiostáticos são armazenados em local separado, devidamente identificados de forma a evitar o uso equivocado e a contaminação cruzada;
  - se o procedimento validado pela empresa de higienização de equipamentos é corretamente aplicado no processo de fabricação;
  - se os funcionários receberam o treinamento descrito pela empresa e se executam as atividades adequadamente, principalmente quanto à sequência de fabricação e à limpeza dos equipamentos;
- f) Preenchimento do Roteiro de Inspeção do Anexo II da Instrução Normativa Nº 04/2007 e de Termo de Fiscalização informando prazo para apresentação pela empresa de cronograma para o atendimento de não conformidades apontadas pela equipe auditora;
- g) Reunião final com a empresa apresentando as observações gerais e conclusão dos trabalhos.

Durante a auditoria, considerando a pontuação auferida pela aplicação do Roteiro de Inspeção, classificou-se as empresas auditadas conforme determinado na Instrução Normativa Nº 4/2007, até a publicação em 28 de maio de 2009 da Instrução Normativa Nº 15/2009, que alterou a classificação das empresas com relação à implementação de BPF, segundo a pontuação obtida. A pontuação e a classificação decorrente são informadas à empresa auditada durante a reunião final.

Caso a empresa auditada seja classificada no Grupo I de implementação de BPF e satisfaça os outros requisitos operacionais e documentais para prevenção de contaminação cruzada, incluindo validação de limpeza de linha de produção, ela é aprovada para fabricação de alimentos para animais com medicamentos mediante a expedição de autorização pelo Serviço de Fiscalização de Insumos Pecuários, específica por linha de produção e com validade de dois anos, podendo ser revogada a qualquer oportunidade.

Aprovada ou não aprovada, as empresas auditadas apresentam um plano de ação para adequação de não conformidades apontadas com prazos definidos para correção das mesmas, ações que serão verificadas posteriormente pela fiscalização.

Durante a realização da pesquisa, houve alteração da pontuação referente à classificação das empresas quanto à implementação de BPF estabelecida pela Instrução Normativa Nº 4/2007. Esta alteração foi determinada pela Instrução Normativa Nº 15/2009, conforme descrito na Tabela 1.

Tabela.1: Cronologia da publicação de normas e distribuição de ofícios relacionados com a prevenção de resíduos na alimentação animal.

<b>Norma/Ofício</b>	<b>Ementa</b>	<b>Publicação/ Distribuição</b>
Lei 6.198	Dispõe sobre a inspeção e a fiscalização obrigatórias dos produtos destinados à alimentação animal e dá outras providências.	27/12/1974
Instrução Normativa Nº 65	Aprova o Regulamento Técnico sobre os Procedimentos para a Fabricação e o Emprego de Rações, Suplementos, Premixes, Núcleos ou Concentrados com Medicamento para os Animais de Produção.	24/11/2006
Decreto 6.296	Aprova o Regulamento da Lei nº 6.198, de 26 de dezembro de 1974, que dispõe sobre a inspeção e a fiscalização obrigatórias dos produtos destinados à alimentação animal, dá nova redação aos arts. 25 e 56 do Anexo ao Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. Revoga o Decreto Nº 76.986/1976.	18/12/2007
Instrução Normativa Nº 4	Aprova o Regulamento Técnico sobre as Condições Higiênico-Sanitárias e de boas práticas de fabricação para estabelecimentos fabricantes de produtos destinados à Alimentação Animal e o Roteiro de Inspeção. Revoga a Instrução Normativa Nº 01/2003.	01/03/2007
Ofício Circular CPAA/DFIP/SDA/MAPA Nº 7	Encaminha às representações estaduais do MAPA “roteiro para auditoria em empresas fabricantes de produtos com medicamentos”.	02/04/2007
Ofício Circular CPAA/DFIP/SDA/MAPA Nº 4	Encaminha às representações estaduais do MAPA “roteiro para aplicação da Instrução Normativa Nº 65, de 21 de novembro de 2006”. Harmoniza os procedimentos em âmbito nacional pelo aditamento do Ofício Circular CPAA/DFIP/SDA/MAPA Nº 7 de 2 de abril de 2007. Estabelece padrões e requisitos mínimos para autorização de empresas à fabricação de alimentos para animais com medicamentos não abrangidos pela Instrução Normativa Nº 4/2007 e Ofício Circular Nº 7/2007.	26/03/2009
Ofício Circular CPAA/DFIP/SDA/MAPA Nº 11	Encaminha às entidades de classe representantes de fabricantes de alimentos para animais o “roteiro para solicitação de autorização para fabricação de produtos com medicamentos” contido no Ofício Circular Nº 4/2007.	23/04/2009
Instrução Normativa Nº 15	Regulamenta o registro dos estabelecimentos e dos produtos destinados à alimentação animal. Altera a classificação dos Grupos (faixa de	28/05/2009

	pontuação) quanto à implementação de BPF estabelecida pela Instrução Normativa Nº 4/2007.	
--	---	--

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

#### 4.2.2 Validações de metodologias de descontaminação de linha de produção

Análise dos procedimentos de validação de metodologia de descontaminação de produtos veterinários em suas linhas de produção propostas ao MAPA para obtenção de autorização de fabricação de alimentos com medicamentos, as quais são integrantes do Procedimento Operacional Padrão (POP) de prevenção de contaminação cruzada dos manuais de boas práticas de fabricação (BPF) das empresas auditadas e constituídos conforme previsto nos Anexos I e II da Instrução Normativa Nº 4/2007, foram avaliados os aspectos elencados no Anexo I da Instrução Normativa Nº 65/2006 e no Anexo I do Ofício Circular Nº 11/2009 CPAA/DFIP/SDA, de 23 de abril de 2009, que levaram a aprovação ou reprovação das metodologias propostas.

Para aquelas empresas que apresentaram seus procedimentos de validação de metodologia de descontaminação de produtos veterinários em suas linhas de produção anteriormente a 27 de março de 2009, data da distribuição do Ofício Circular Nº 4 CPAA/DFIP/SDA, foram avaliados os aspectos previstos no Anexo I da Instrução Normativa Nº 65/2006, além do previsto na Instrução Normativa Nº 4/2007. Os critérios avaliados mais relevantes foram os seguintes:

- a) Capacidade de homogeneização do misturador por análise quantitativa direta ou indireta;
- b) Se a validação de limpeza é dada pelo acompanhamento analítico de uma molécula ativa do produto veterinário durante todo o processo;
- c) Se o procedimento de limpeza proposto considera a possibilidade de contaminação cruzada em toda a porção compartilhada da linha de produção onde se elaboram produtos com e sem medicamento;
- d) Se foram realizadas no mínimo três repetições do procedimento de limpeza de linha na validação de descontaminação proposta;

- e) Se as amostragens para análise laboratorial foram coletadas adequadamente, ou seja, se são representativas de cada lote nas três repetições da sequência (produto com medicamento, material de *flushing* e produto sem medicamento);
- f) Se os resultados das análises demonstram o decaimento do nível de contaminação residual entre batidas de alimentos produzidas em sequência;
- g) Se o limite de detecção da metodologia de análise utilizada pelo laboratório privado contratado está abaixo do valor crítico de 1% da dose terapêutica recomendada;
- h) Se a grade de sensibilidade proposta possui os fundamentos necessários de prevenção de contaminação cruzada.
- i) No caso de ter sido proposta segregação de linhas de produção, de silos de expedição e de caminhões de transporte, verificar se é feito o controle desta(s) segregação(ões) por registros adequados.

Foram verificadas as similaridades ou as diferenças de comportamento de princípios ativos incluídos em metodologias de descontaminação de linhas de produção e os possíveis motivos para a ocorrência observada. Os resultados foram comparados por teste de Tukey<sup>3</sup>.

#### 4.3. BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO

Foi feita análise da eficácia dos procedimentos de BPF adotados pelas empresas avaliadas, utilizando o roteiro de inspeção do Anexo II da IN 4/2007 com o objetivo de verificar:

- a) Se há adoção de sequenciamento baseado na grade de sensibilidade proposta pela empresa;
- b) Se são realizados os devidos registros que venham a controlar os perigos de contaminação existentes e se estes registros são monitorados e verificados;
- c) Se existem treinamentos adequados para os funcionários na frequência prevista, mais especificamente aquele voltado para a prevenção de contaminação cruzada;

---

<sup>3</sup> O Teste de Tukey é um teste para comparação múltipla de médias, dentre outros existentes. Este teste pode ser utilizado para determinar quais médias entre um grupo de médias diferem das restantes. Para ser realizado, deve ser feita previamente a análise de variância para verificar se as médias populacionais são diferentes. Se aplica então o Teste para verificar quais médias diferem significativamente das outras (VIEIRA, 1999).

- d) No caso de haver segregação de linhas de produção, de silos de expedição e de caminhões de transporte, se é feito o controle desta(s) segregação(ões) por registros adequados.

## **5 RESULTADOS**

Para cada empresa avaliada registrou-se os resultados considerados não conformes (descritos no Apêndice A), obtidos através da aplicação do roteiro de inspeção (*check-list*), constante do Anexo II da IN 4/2007, e também o parecer conclusivo de auditoria emitido pela equipe auditora e os resultados analíticos tabulados do princípio ativo veterinário utilizado na proposição de validação de metodologia de limpeza de linha.

### **5.1 EMPRESA I**

Na Empresa I, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado de 28 a 30 de setembro de 2009.

#### **5.1.1 Conclusões da Auditoria de BPF**

O estabelecimento atingiu 80,62 pontos conforme roteiro de avaliação, sendo classificado no Grupo 1 (conforme IN 15/2009).

Apresentou validação de descontaminação de linha cujos resultados demonstram não haver homogeneidade suficiente das rações e mixes produzidos para que fosse conferida autorização para a fabricação de rações com medicamentos. Também relevantes foram os resultados das análises quantitativas de tiamulina nas rações produzidas durante o processo de validação de limpeza de linha, os quais demonstraram estar discrepantes com relação ao esperado e incompletos para a linha de pré-mistura, configurando, em conclusão, que toda a avaliação de descontaminação de linha de produção deve ser refeita e inclusa no plano de

ação da empresa para adequação das não conformidades apontadas na auditoria. A empresa deve providenciar a finalização da instalação da sala de medicamentos, incluindo filtro adequado para o exaustor do setor de pesagem. Foi concedido prazo de 30 dias para que a empresa apresentasse plano de ação para correção das inconformidades apontadas, para que, posteriormente, seja novamente avaliada.

### 5.1.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta

- Produto Veterinário: Denagard 80 Coated (Tiamulina 80%) – SP-59122-30005;
- Indicação: Exclusivo para a melhoria de ganho de peso em suínos. Observação: a mesma droga pode ser utilizada para o tratamento de pneumonias em suínos na dosagem de 125 a 250 mg por quilograma de ração.
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção:
  - A tiamulina foi adicionada (3 kg) juntamente com outros microingredientes e microtracer ao farelo de soja como veículo em misturador de premix em Y (misturador gira lateralmente enquanto há modelos com melhor desempenho que giram longitudinalmente) para produção de 350 kg premix com medicamento. O premix é dividido em dez baldes ou “doses” de 35 kg, cada um deles destinado a produção de uma tonelada de ração.
  - Limite de Detecção da Técnica HPLC: 1 mg/kg.
  - Realizado um *flush* de 300 kg no misturador de premix utilizando farelo de soja.
  - Realizado um *flush* de 1000 kg na linha de produção de rações utilizando milho integral moído.
  - Retirada uma amostra de cada balde de premix para análise quantitativa de tiamulina (pool) e para avaliação de homogeneidade de mistura por microtracer (individual) em cada uma das três batidas piloto.
  - Retirada uma amostra a cada 1/10 do tempo de descarga do robô de descarga do silo para o caminhão para análise quantitativa de tiamulina (pool) em cada uma das três batidas piloto.
  - Para análise de homogeneidade de mistura por microtracer foram retiradas dez amostras (individuais) — cinco superficiais e cinco profundas — manualmente



com calador no misturador parado depois de decorrido o tempo de mistura programado. As Tabelas 2 a 5 demonstram o resultado dos testes de homogeneidade no premix contendo o medicamento. Já as Tabelas 6 a 8 demonstram os resultados dos testes de estabilidade na ração contendo o medicamento.

### 5.1.3 Testes de Homogeneidade em Premix Utilizando Microtracer®

As tabelas apresentadas nesta seção descrevem os resultados do teste de homogeneidade realizado em amostras de Premix para rações coletadas na Empresa I, no Estado de Santa Catarina, em setembro do ano de 2009.

Tabela 2: Teste de Homogeneidade do Premix 1-Suínos Alojamento.

ESPERADO: 80 PART/100 g	PESO AMOSTRA	Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER	CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA
Nº AMOSTRA			
1	102,9	220	171,0398
2	103,3	160	123,9109
3	102,6	190	148,1481
4	102,4	158	123,4375
5	101,5	126	99,31034
6	102,6	157	122,4172
7	105,8	153	115,69
8	102,3	125	97,75171
9	88,5	129	116,6102
10	97,2	87	71,60494
Média ( $\mu$ )			118,9921
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			27,3158
Coefficiente de Variação ( $Cv$ )			22,95598

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Tabela 3: Teste de Homogeneidade Premix 2-Suínos Alojamento

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>		<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>				
1	98,1	160	130,4791	
2	100,7	135	107,2493	
3	102,2	170	133,0724	
4	97,7	124	101,5353	
5	100,9	159	126,0654	
6	102,9	171	132,9446	
7	102,9	150	116,6181	
8	101,1	157	124,2334	
9	103	136	105,6311	
10	101,7	146	114,8476	
Média ( $\mu$ )			119,2676	
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			11,76429	
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			9,863775	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Tabela 4: Teste de Homogeneidade Premix 3-Suínos Alojamento

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>		<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>				
1	96,4	123	102,0747	
2	96,9	135	111,4551	
3	98,4	147	119,5122	
4	103,1	173	134,2386	
5	101,2	150	118,5771	
6	102,4	150	117,1875	
7	95,2	123	103,3613	
8	96,5	144	119,3782	
9	95,8	148	123,5908	

10	95,2	130	109,2437
Média ( $\mu$ )			115,8619
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			9,671433
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			8,347378

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

### 5.1.4 Testes de Homogeneidade em Ração Utilizando Microtracer®

Tabela 5: Teste de Homogeneidade Ração 1-Suínos Alojamento.

ESPERADO: 80 PART/100 g		PESO AMOSTRA	Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER	CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA
Nº AMOSTRA				
1	83	102	98,31325	
2	91	120	105,4945	
3	92,4	107	92,64069	
4	95,6	135	112,9707	
5	88,2	115	104,3084	
6	111,1	133	95,76958	
7	114,5	165	115,2838	
8	122,8	174	113,355	
9	122,3	173	113,1643	
10	125,7	184	117,1042	
Média ( $\mu$ )			106,8405	
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			8,830383	
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			8,265018	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Tabela 6: Teste de Homogeneidade Ração 2-Suínos Alojamento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>	<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>			
1	84,8	112	105,6604
2	97,9	146	119,3054
3	91,3	105	92,00438
4	93,3	115	98,60665
5	92,3	121	104,8754
6	116,6	146	100,1715
7	161,3	217	107,6255
8	151,5	205	108,2508
9	156	206	105,641
10	120	160	106,6667
Média ( $\mu$ )			104,8808
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			7,138936
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			6,806715

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Tabela 7: Teste de Homogeneidade Ração 3-Suínos Alojamento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>	<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>			
1	91,2	121	106,1404
2	94,2	115	97,66454
3	96,4	126	104,5643
4	98,3	113	91,96338
5	92,4	125	108,2251
6	144,6	169	93,49931
7	115,2	125	86,80556
8	133	176	105,8647

9	140,1	169	96,5025
10	143,6	170	94,70752
Média ( $\mu$ )			98,59372
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			7,20682
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			7,309613

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

### 5.1.5 Análises de cromatografia líquida de alta pressão para tiamulina das três seqüências piloto realizadas para as duas validações propostas – Premixes e Rações

Tabela 8: Análises de HPLC para Tiamulina.

TIAMULINA	PREMIX C/ PV	1° <i>FLUSH</i>	PREMIX S/ PV	RAÇÃO C/ PV	1° <i>FLUSH</i>	RAÇÃO S/ PV
Esperado (ppm ou mg/kg)	6857		< 68,57	120		< 1,2
	PREJ	1628	PREJ	308,7	PREJ	312,5
	PREJ	177,5	PREJ	3096,1	PREJ	28,8
	16	PREJ	1420,2	PREJ	57	15
Média ( $\mu$ )	16	902,75	1420,2	1702,4	57	118,7667
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	PREJ	PREJ	PREJ	PREJ	PREJ	PREJ
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )	PREJ	PREJ	PREJ	PREJ	PREJ	PREJ
PV = Produto Veterinário; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.						

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

A validação de descontaminação de linha apresentada pela Empresa I não foi considerada minimamente satisfatória, pois os resultados laboratoriais foram inconsistentes pela grande irregularidade verificada. Além do acima disposto, os resultados demonstraram baixa homogeneidade dos produtos elaborados. Estava sendo instalada nova linha de produção de premixes e a proposta apresentada foi feita com base na linha de produção de premixes antiga. A instalação da nova linha deve ser terminada para que se faça nova auditoria.

## 5.2 EMPRESA II

Na Empresa II, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado de 6 a 9 de abril de 2009.

### 5.2.1 Conclusões da Auditoria de BPF

Estabelecimento foi auditado entre 6 e 9 de abril de 2009 e foi classificado no grupo 2 (pois foi avaliado antes da publicação da IN 15/2009), perfazendo o total de 90,00 pontos através do Roteiro de Inspeção da Instrução Normativa 4/2007. A validação do procedimento de descontaminação de linha de produção foi analisada e considerada inadequada pela equipe auditora, considerando o disposto na legislação vigente. Portanto, a empresa, no momento, não está autorizada a incluir produtos veterinários nos alimentos para animais produzidos.

O estabelecimento possui infraestrutura física adequada e corpo técnico qualificado. Possui implantadas as BPF há mais de seis meses.

Devido à proximidade da pontuação obtida pela empresa para classificação no Grupo I a equipe auditora concedeu o prazo de 60 dias, a partir da data da inspeção para que o interessado procedesse às correções necessárias para adequação das não conformidades apontadas de modo que obtivesse no mínimo 91 pontos mediante avaliação pelo roteiro de inspeção, incluindo obrigatoriamente um procedimento de prevenção de contaminação cruzada que incluía uma metodologia descrita de validação de descontaminação de linha de produção que seja aprovada pelo MAPA. Caso a empresa auditada cumprisse as adequações citadas no prazo concedido seria dispensada de nova auditoria, sendo aproveitada a presente avaliação para autorização da fabricação de produto com medicamento.

### 5.2.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta

- Produto Veterinário: Amphenor (Florfenicol 2%) — Licenciado sob o N° 8979/2004;

- Indicação: para tratamento de afecções do aparelho respiratório e gastrointestinais de suínos. Dose recomendada: 1 a 2 Kg de Amphenor por tonelada de ração;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Florfenicol adicionado (30 kg de Amphenor) via chute pneumático (mesma via dos outros ingredientes) a 1000 Kg de suplemento teste (mistura por quatro minutos a 42,5 rpm) — 89% capacidade misturador (188l total) com microtracer® (50g);
- Descontaminação realizada: Limpeza manual; flushing com 250 kg de milho moído, flushing com 1000 kg de milho moído e produção de premix sem produto veterinário;
- Coleta de amostras: No ensaio a cada cinco sacas de 30 Kg (sete amostras de 400 g) — Recuperou-se ao final do ensaio 31,5 sacas de 30 Kg, aprox. 946 Kg de suplemento indicando 54 Kg de resíduo remanescente na linha de produção;
- Análise por HPLC (limite de quantificação de 1 ppm). A empresa pretendeu comprovar que o uso de Microtracer® seria viável para validar a limpeza de linha. A equipe auditora demandou que fizessem os testes de validação de limpeza de linha por cromatografia em paralelo aos testes utilizando Microtracer® para comprovação da eficácia ou ineficácia deste último para o fim pretendido.

### 5.2.3. Resultados das análises de cromatografia líquida de alta pressão para Florfenicol e de quantificação de partículas de Microtracer®

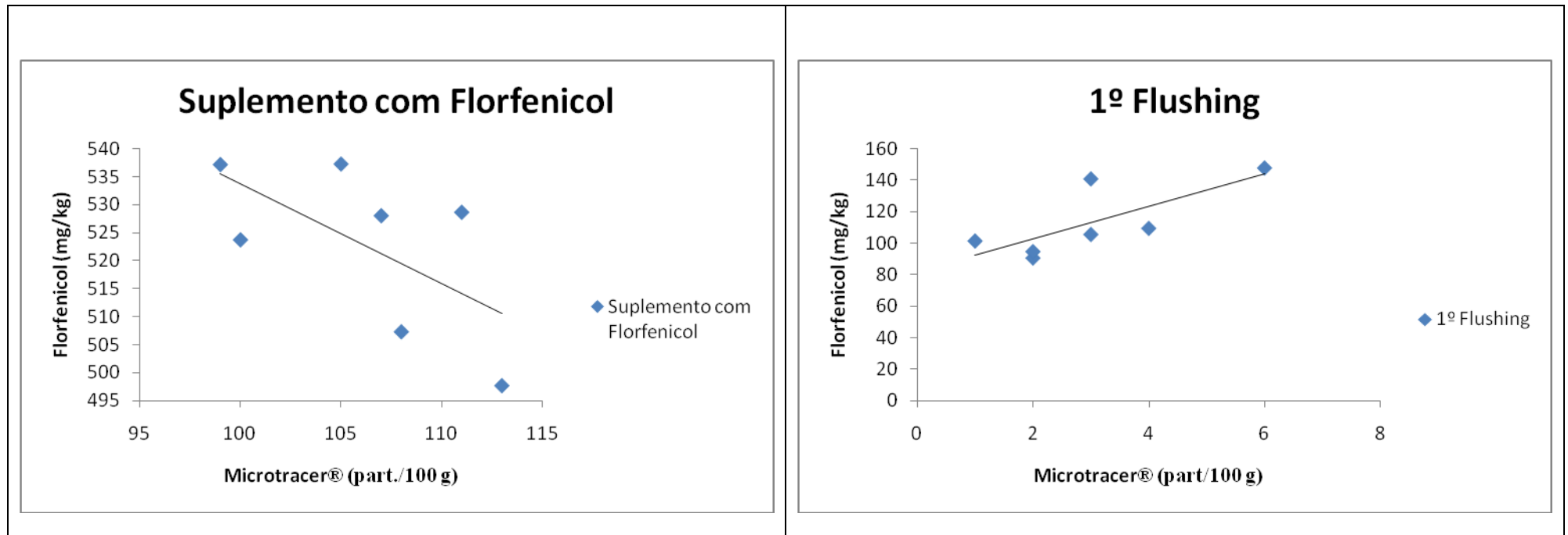
Tabela 9: Análises de Cromatografia Líquida de Alta Pressão para Florfenicol pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®

Esperado 600 ppm ou mg/kg	PREMIX C/ PV		1º FLUSHING		2º FLUSHING		PREMIX S/ PV	
	Microtracer	Florfenicol (mg/kg)	Microtracer	Florfenicol (mg/kg)	MCT	Florfenicol (mg/kg)	MCT	Florfenicol (mg/kg)
Amostra 1	99	537,1	4	109,4	0	3,9	0	1,2
Amostra 2	105	537,2	1	101,3	0	2,6	0	1,1
Amostra 3	111	528,6	6	148,1	0	2,3	0	1,2
Amostra 4	107	528	2	90,4	0	2	0	1,6
Amostra 5	108	507,3	2	94,5	0	2,4	0	0,3
Amostra 6	113	497,7	3	105,5	0	3,9	0	0,5
Amostra 7	100	523,7	3	141,1	0	2,5	0	1,5
Média ( $\mu$ )	106,1428571	522,8	3	112,9	0	2,8	0	1,057142857
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	5,2417736	14,9644022	1,632993162	22,65928801	0	0,774596669	0	0,485994317
Coeficiente de Variação (Cv)	4,93841389	2,862356963	54,4331054	20,07022853		27,66416676		45,9724354
Coeficiente de Correlação de Pearson (r)		0,621281592		0,748598829		PREJ		PREJ
Carry-Over (%)		12,86666667		-46,24352332		PREJ		PREJ
Carry-Over (mg/kg)		77,2		-35,7		PREJ		PREJ
Recuperado (%)		87,13333333		105,95		106,4166667		106,5928571
Recuperação sequencial				PREJ		PREJ		PREJ
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial		87,13333333		18,82		0,47		

PV= Produto Veterinário; MCT=Microtracer; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização;LQ=1 PPM

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.





Gráficos 1 e 2: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida e quantificação de partículas de Microtracer®.  
Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Nos Gráficos 1 e 2 estão representadas as sete amostras coletadas do produto com medicamento. No gráfico 2 estão representadas as sete amostras coletadas do primeiro *flushing*.

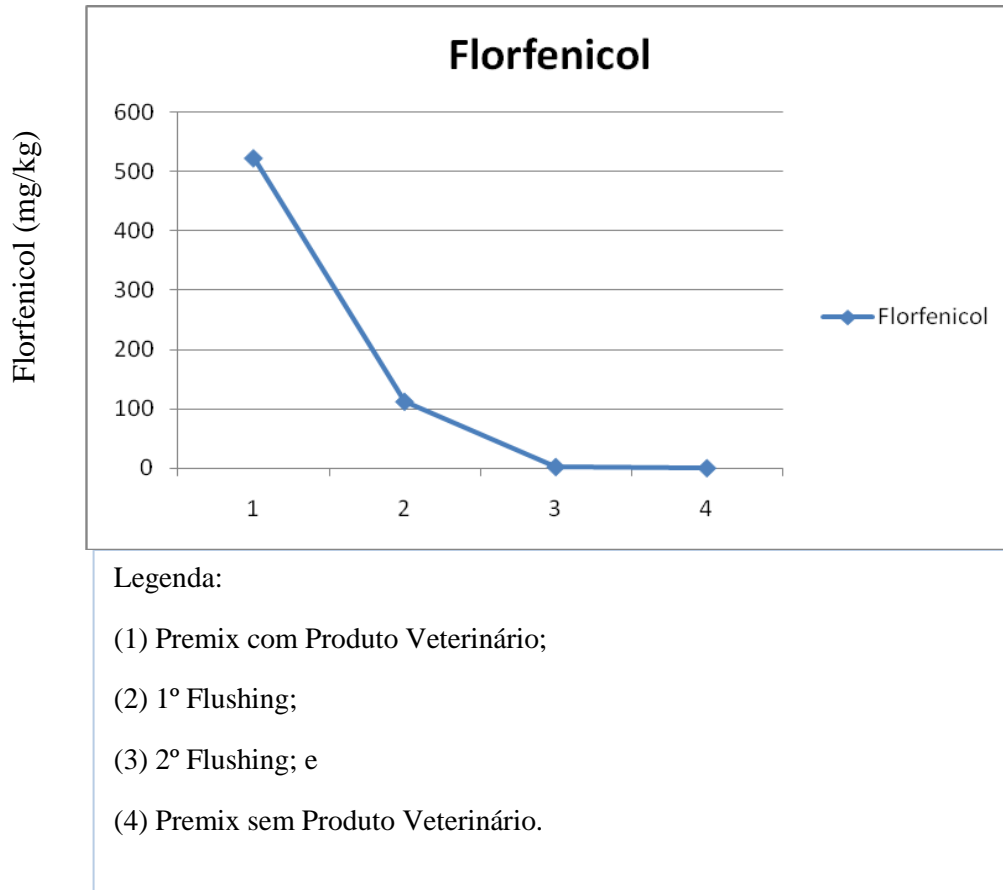


Gráfico 3: Gráfico das médias dos resultados analíticos de florfenicol por HPLC das sete amostras de cada etapa do processo de limpeza proposto.  
 Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

#### 5.2.4 Dados Relevantes da Segunda Validação de Limpeza de Linha Proposta

Posteriormente à primeira auditoria, devido ao resultado obtido, a empresa realizou nova validação de limpeza de linha, almejando corrigir as falhas observadas na primeira validação proposta.

- Produto Veterinário: Lincomix 600 (Lincomicina 60%) – Licenciado sob o N° 2110/1984;
- Indicação: Tratamento e controle de pneumonia micoplásmica; tratamento e controle da disenteria suína; colites e ileítis (suínos). Controle da enterite necrótica causada ou complicada por Clostrídios;
- Premix utilizado: Tecnomix C3 (Suplemento Vitamínico Mineral para Suínos fase crescimento);

- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Lincomicina adicionada a 1000 Kg do suplemento c/ Microtracer®. Mistura por quatro minutos a 42,5 rpm – 62% da capacidade do misturador;
- Descontaminação realizada: Limpeza manual, *flushing* com 100 Kg de casca de arroz, *flushing* com 250 kg de milho moído e produção de suplemento sem medicamento (quatro minutos a 42,5 rpm);
- Três repetições em dias distintos;
- Coleta das amostras: No ensaque a cada sete sacas de 25 kg (15% das sacas);
- Análise por HPLC (limite de detecção de 1 ppm – margem de erro: 5%);
- Testes de homogeneidade utilizando Microtracer®;

A Empresa II, após a primeira validação de limpeza de linha proposta, foi reprovada por não ter realizado três sequências piloto e por não ter atingido a pontuação mínima estabelecida. Após apresentar a segunda validação de limpeza de linha, corrigiu as deficiências da validação anterior e de procedimentos operacionais (por exemplo, apresentou grade de sensibilidade compatível com seu leque de produtos), sendo então aprovada para produção de premixes com medicamentos veterinários

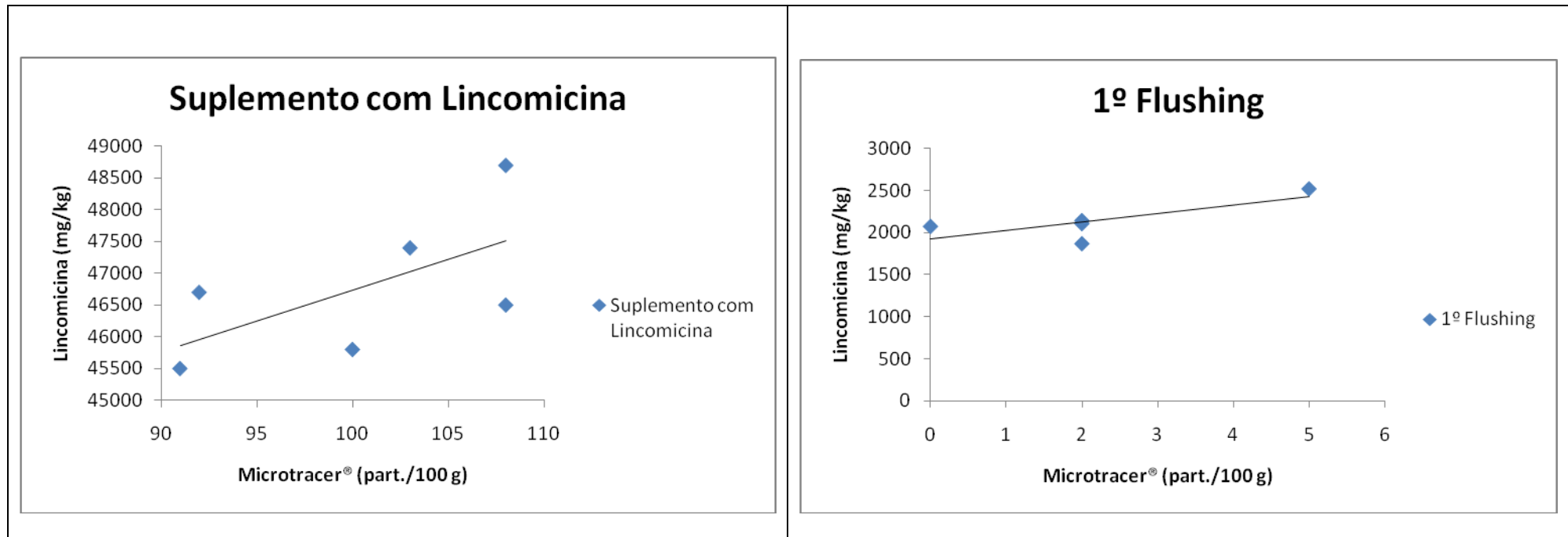
### 5.2.5. Resultados das Análises de HPLC para Lincomicina das três sequências piloto e de quantificação de partículas de Microtracer®

Tabela 10. Análises de HPLC da primeira sequência piloto para Lincomicina pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®

Esperado 50000 ppm ou mg/kg	SUPLEMENTO COM PV		1° FLUSHING		2° FLUSHING		SUPLEMENTO SEM PV	
	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)
Amostra 1	92	46700	0	2076	0	297	0	358
Amostra 2	108	46500	2	2109	1	122	0	46
Amostra 3	108	48700	2	1871	0	907	0	39
Amostra 4	103	47400	2	2145	0	982	0	28
Amostra 5	91	45500	5	2521	0	133	0	87
Amostra 6	100	45800			0	183	0	136
Média ( $\mu$ )	100,3333	46766,66667	2,2	2144,4	0,166666667	437,3333333	0	115,6666667
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	7,501111	1162,181856	1,788854382	235,8533443	0,40824829	398,4172018	0	125,2017039
Coefficiente de Variação ( $C_v$ )	7,47619	2,485064553	81,31156282	10,99857043	244,9489743	91,10149431		108,2435481
Coefficiente de Correlação de Pearson (r)		0,623256282		0,750520336		-0,387737157		PREJ
Carry-Over (%)		6,466666667		33,67835052		59,83837394		82,24882341
Carry-Over (mg/kg)		3233,333333		1088,933333		651,6		535,9333333
Recuperado (%)		93,53333333		97,82213333		98,6968		98,92813333
Recuperação sequencial				66,32164948		40,16162606		17,75117659
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial		93,53333333		4,29		0,88		0,23

PV= Produto Veterinário; MCT=Microtracer®; LINC=Lincomicina; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.



Gráficos 4 e 5: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida para lincomicina e quantificação de partículas de Microtracer® da primeira sequência piloto.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

No gráfico 4 estão representadas as seis amostras coletadas do premix com medicamento (foi utilizado o fator de correção 466,13 para multiplicação dos valores de partículas de microtracer encontrados). No gráfico 5 estão representadas as cinco amostras coletadas do primeiro *flushing* (foi utilizado o fator de correção 975 para multiplicação dos valores de partículas de microtracer).

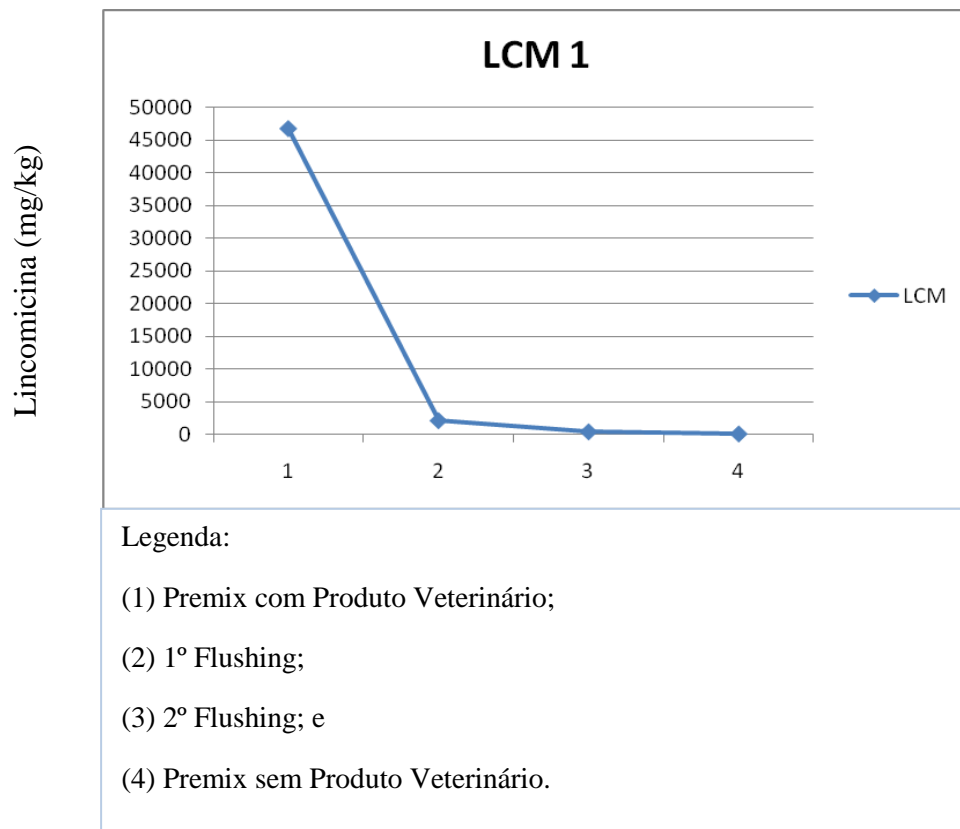


Gráfico 6: Médias dos resultados analíticos de lincomicina por HPLC das amostras de cada etapa da primeira sequência piloto do processo de limpeza proposto.

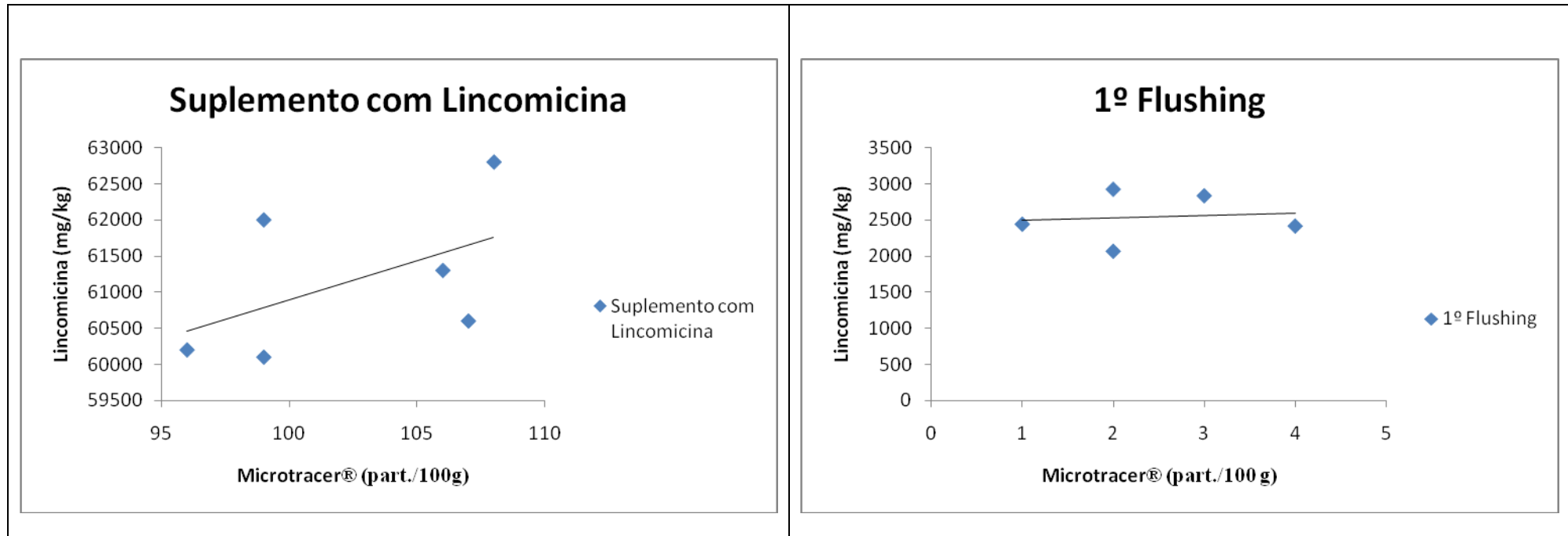
Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Tabela 11: Análises de HPLC da segunda sequência piloto para Lincomicina pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®.

Esperado 65000 ppm ou mg/kg	SUPLEMENTO COM PV		1° FLUSH		2° FLUSH		SUPLEMENTO SEM PV			
	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)		
Amostra 1		96		60200	2	2932	0	300	0	133
Amostra 2		107		60600	4	2421	0	281	0	145
Amostra 3		99		60100	3	2842	2	226	0	151
Amostra 4		108		62800	2	2071	0	185	0	130
Amostra 5		99		62000	1	2447	1	255	0	117
Amostra 6		106		61300			0	56	0	140
Média ( $\mu$ )		102,5		61166,66667	2,4	2542,6	0,5	217,1666667	0	136
Desvio Padrão ( $\sigma$ )		5,08920426		1074,554171	1,140175425	349,1436667	0,836660027	88,83111317	0	12,0664825
Coeficiente de Variação ( $C_v$ )		4,96507733		1,756764312	47,50730938	13,73175752	167,3320053	40,90458012		8,872413605
Coeficiente de Correlação de Pearson (r)				0,512011641		0,095331392		0,149351247		PREJ
Carry-Over (%)				5,897435897		33,67130435		83,17493931		87,33194647
Carry-Over (mg/kg)				3833,333333		1290,733333		1073,566667		937,5666667
Recuperado (%)				94,1025641		98,01425641		98,34835897		98,55758974
Recuperação sequencial						66,32869565		16,82506069		12,66805353
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial				94,10		3,91		0,33		0,21

PV= Produto Veterinário; MCT=Microtracer®; LINC=Lincomicina; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.



Gráficos 7 e 8: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida para lincomicina e quantificação de partículas de Microtracer® da segunda sequência piloto.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

No gráfico 7 estão representadas as seis amostras coletadas do premix com medicamento (foi utilizado o fator de correção 600 para multiplicação dos valores de partículas de microtracer encontrados). No gráfico 8 estão representadas as cinco amostras coletadas do primeiro *flushing* (foi utilizado o fator de correção 1000 para multiplicação dos valores de partículas de microtracer).



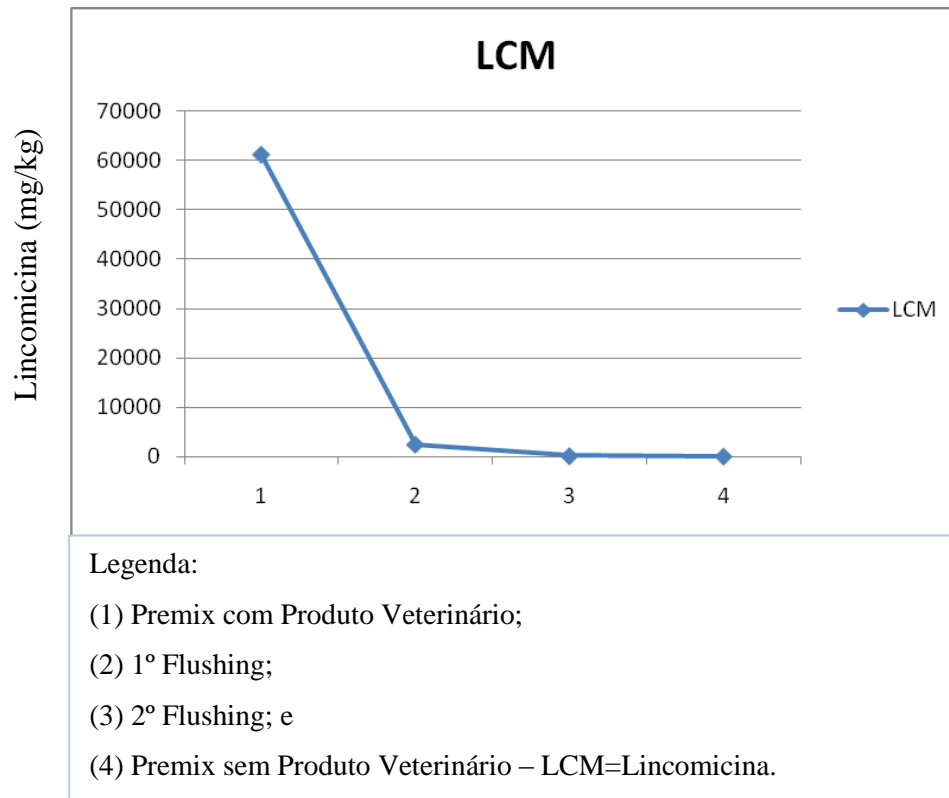


Gráfico 9: Médias dos resultados analíticos para lincomicina por HPLC das amostras de cada etapa da segunda sequência piloto do processo de limpeza proposto.

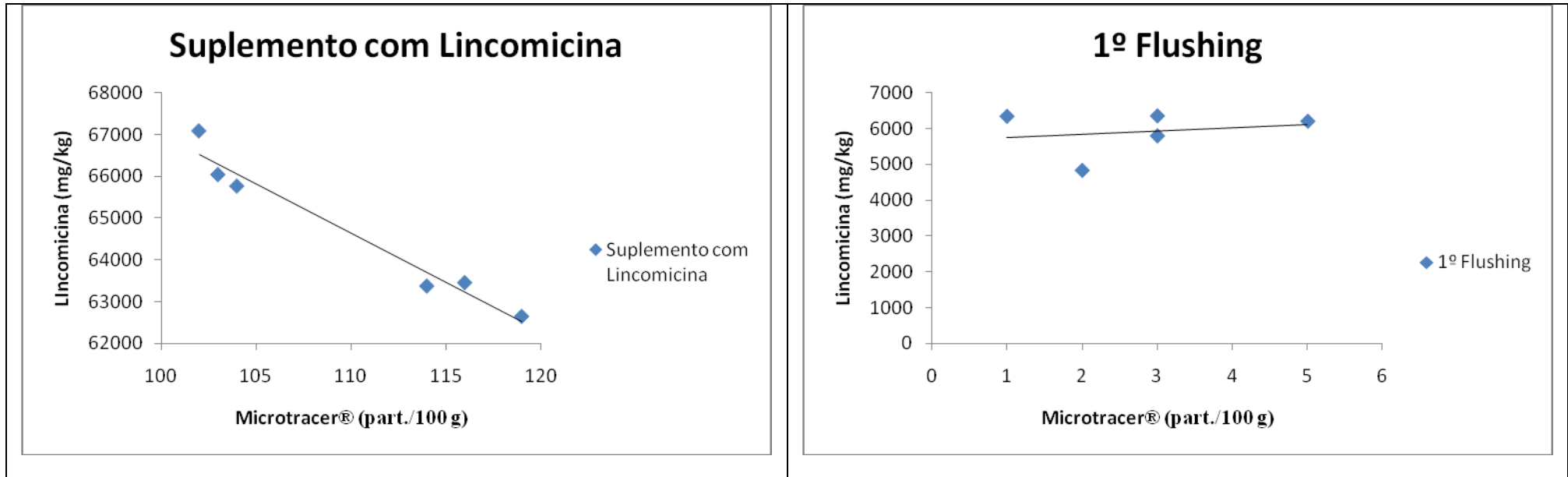
Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Tabela 12: Análises de HPLC da terceira sequência piloto para Lincomicina pareadas com quantificação de partículas de Microtracer®

Esperado 72000 ppm ou mg/kg	SUPLEMENTO COM PV		1º FLUSH		2º FLUSH		SUPLEMENTO SEM PV	
	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)	MCT	LINC (mg/kg)
	103	66030	3	6356	2	657	0	104
	104	65756	5	6206	0	487	0	97
	119	62639	2	4827	0	558	0	94
	116	63446	3	5796	0	549	0	63
	102	67075	1	6343	0	628	0	66
	114	63366			0	614	0	62
Média ( $\mu$ )	109,6666667	64718,66667	2,8	5905,6	0,333333333	582,1666667	0	81
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	7,501111029	1795,681672	1,483239697	644,1679129	0,816496581	62,37761351	0	19,30802942
Coeficiente de Variação ( $C_v$ )	6,839918871	2,774596209	52,97284634	10,9077471	244,9489743	10,71473464		23,83707336
Coeficiente de Correlação de Pearson (r)		-0,980246324		0,210527876		0,587722012		
Carry-Over (%)		10,11296296		18,89397546		57,68317503		89,79291805
Carry-Over (mg/kg)		7281,333333		1375,733333		793,5666667		712,5666667
Recuperado (%)		89,88703704		98,08925926		98,89782407		99,01032407
Recuperação sequencial				81,10602454		42,31682497		10,20708195
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial		89,89		8,20		0,81		0,11

PV= Produto Veterinário; MCT=Microtracer®; LINC=Lincomicina; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.



Gráficos 10 e 11: Demonstrativos da correlação entre análises por cromatografia líquida para lincomicina e quantificação de partículas de Microtracer® da terceira sequência piloto.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

No gráfico 10 estão representadas as seis amostras coletadas do premix com medicamento (foi utilizado o fator de correção 600 para multiplicação dos valores de partículas de microtracer encontrados). No gráfico 11 estão representadas as cinco amostras coletadas do primeiro *flushing* (foi utilizado o fator de correção 2000 para multiplicação dos valores de partículas de microtracer)

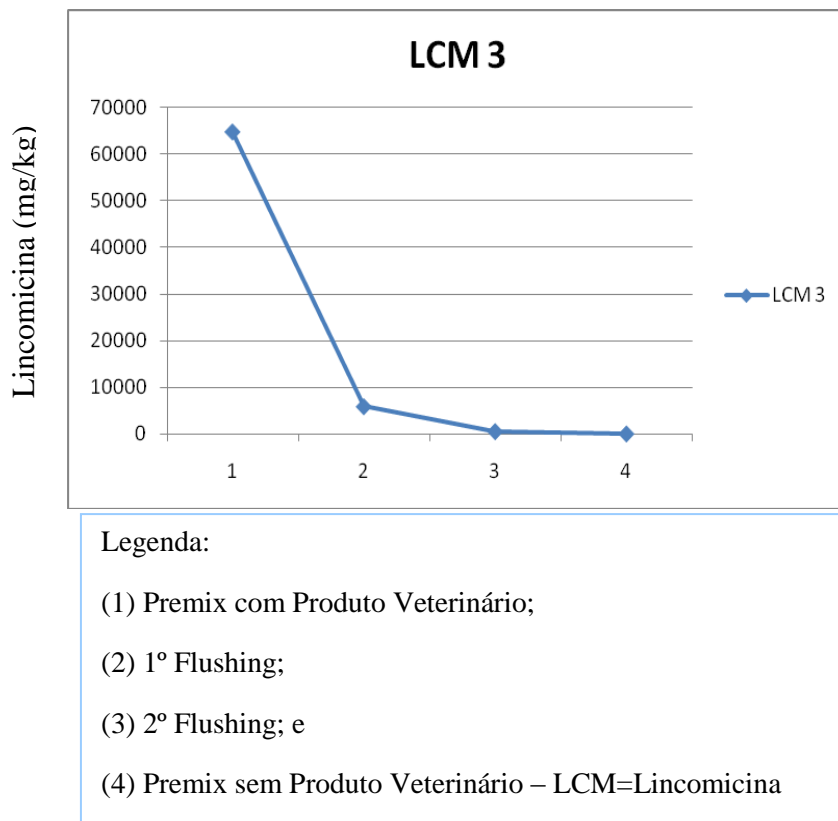


Gráfico 12: Médias dos resultados analíticos para lincomicina por HPLC das amostras de cada etapa da terceira sequência piloto do processo de limpeza proposto.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

### 5.3 EMPRESA III

Na Empresa III, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado de 24 a 16 de março de 2009.

#### 5.3.1 Conclusões da Auditoria de BPF

Verificada a necessidade de adequação do Manual de BPF da empresa às disposições da IN 4/2007 em termos de atendimento aos requisitos mínimos dos POPs e com relação ao ordenamento das informações. A equipe auditora decidiu pela avaliação do manual após a adequação do mesmo no prazo concedido de 30 (trinta) dias. Caso o Manual apresentado no

prazo especificado atenda à legislação a empresa teria avaliação realizada sem necessidade da realização de nova auditoria.

Observou-se evidências de aplicação de BPF há mais de três anos e realização de diversas melhorias estruturais e operacionais desde a fiscalização anterior.

A empresa apresentou o Manual de BPF adequado à legislação no prazo especificado contemplando a maioria dos requisitos necessários e obteve mais de 90 pontos na avaliação de aplicação de BPF tendo sido autorizada para a fabricação de ração com medicamento veterinário em 24 de abril de 2009.

### **5.3.2 Dados relevantes das validações de limpeza de linha de produção proposta**

#### *5.3.2.1 Primeira validação de limpeza de linha*

- Produto Veterinário: Ourotetra (Oxitetraciclina 50 %) — Licenciado sob o N° 9033/2005;
- Indicação: Cólera aviária *Pasteurella multocida*; Tifo aviário *Salmonella gallinarum*; Pulrose *S. Pullorum*; Colibacilose aviária *Escherichia coli*; Listeriose *Listeria monocytogenes*; Coriza infecciosa *Haemophilus paragallinarum*; Hepatite infecciosa *Clostridium septicum*; Hepatite infecciosa *C. perfringens*; Sinovite infecciosa *Staphylococcus aureus*; Doença crônica respiratória - DCR *Mycoplasma gallisepticum*, *M. synoviae*; Borreliose *Borrelia anserina*;
- Dose Recomendada: 200-500g/tonelada de ração;
- Limite de Quantificação: 0,5 mg/kg; Limite de Detecção: 0,25 mg/kg;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Oxitetraciclina adicionada (1,5 kg) diretamente no misturador a 3000 Kg de Ração Aves Crescimento — Produzidas 60 toneladas (20 batidas), sendo:
  - 16 apenas com medicamento — não amostradas;
  - 1 batida com medicamento e Microtracer (50g por tonelada) – amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;

- 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- Realizada amostragem na descarga do silo para o caminhão, quatro amostras distintas da ração;
- 1 batida de ração sem medicamento enviada a silo diferente — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para análises distintas.

Tabela 13: Resultados das Análises de HPLC para Oxitetraciclina

<b>Concentração esperada de Oxitetraciclina – 250 ppm</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>	<b>1º FLUSHING</b>	<b>2º FLUSHING</b>
<b>Local de Coleta da Amostra</b>	<b>SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>
Amostra 1	148,77	4,89	1,98
Amostra 2	156,14		
Amostra 3	147,58		
Amostra 4	175,48		
Amostra 5	178,34		
Média ( $\mu$ )	161,262	4,89	1,98
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	14,69091284		
Coeficiente de Variação (Cv)	9,109965669		
Carry-Over (%)	35,4952	94,48939575	97,6385841
Carry-Over (mg/kg)	88,738	83,848	81,868
Recuperado (%)	64,5048	66,4608	67,2528
Recuperação sequencial		5,510604251	0,838189295
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial	64,50	1,96	0,79

PV=Produto Veterinário; ABAST SILO=Abastecimento do Silo de Produto Final.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

### 5.3.2.2 Segunda validação de limpeza de linha

- Produto Veterinário: Chlortet (Clortetraciclina 15 %) - Licenciado sob o N° 5824/1997;
- Indicação: Tratamento de Colibaciloses, Doença Crônica Respiratória, Enterites, Sinovites, Coriza Infecciosa e Coccidioses;
- Dose Recomendada: 1-3 Kg/tonelada de ração;
- Limite de Quantificação: 1,0 mg/kg; Limite de Detecção: 0,5 mg/kg;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção:

Clortetraciclina adicionada (3,0 kg) diretamente no misturador a 3000 Kg de Ração Aves Crescimento – Produzidas 60 toneladas (20 batidas), sendo:

- 16 apenas com medicamento — não amostradas;
- 1 batida com medicamento e Microtracer (50g por tonelada) — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- Realizada amostragem na descarga do silo para o caminhão, quatro amostras distintas da ração;
- 1 batida de ração sem medicamento enviada a silo diferente — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para análises distintas.

Tabela 14: Resultados das Análises de HPLC para Clortetraciclina.

<b>Concentração esperada de Clortetraciclina- 225 ppm</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>	<b>1º FLUSHING</b>	<b>2º FLUSHING</b>
<b>Local de Coleta de Amostra</b>	<b>SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>
Amostra 1	258,81	61,13	5,49
Amostra 2	196,14		
Amostra 3	196,45		
Amostra 4	203,29		
Amostra 5	216,4		
Média ( $\mu$ )	214,218	61,13	5,49
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	26,24473604		
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )	12,25141493		
Carry-Over (%)	4,792	PREJ	PREJ
Carry-Over (mg/kg)	10,782	PREJ	PREJ
Recuperado (%)	95,208	110,1392	124,8168889
Recuperação sequencial		PREJ	PREJ
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial	95,21	27,17	2,44

PV=Produto Veterinário; ABAST SILO=Abastecimento do Silo de Produto Final; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

Empresa apresentou ao MAPA sua metodologia de validação de limpeza de linha de produção previamente a 27 de março de 2009, data da distribuição do Ofício Circular N° 4 CPAA/DFIP/SDA. Apesar de aprovada, quando da realização de nova auditoria, em dois anos, a empresa deverá seguir os critérios do Ofício Circular N° 11/2007 CPAA/DFIP/SDA.

#### 5.4 EMPRESA IV

Na Empresa IV o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado de 21 a 23 setembro de 2009.



#### **5.4.1 Conclusões da Auditoria de BPF**

O estabelecimento atingiu 76,19 pontos conforme roteiro de avaliação, classificado o grupo 2 (conforme IN 15/2009); apresentou validação de limpeza de linha que foi considerada incompleta pela equipe auditora, não atendendo aos pré-requisitos necessários para fabricar produtos com medicamentos. A empresa deve complementar a validação de limpeza de linha apresentada contemplando a limpeza do robô e do funil do robô após a expedição de ração medicada. A empresa deve providenciar filtro adequado para o exaustor da sala de pesagem de medicamentos. Ambas as condições devem ser atendidas para que a empresa possa receber autorização para misturar medicamentos em rações. A empresa deve ainda corrigir não conformidades encontradas em seus programas de autocontrole de forma a atingir a pontuação necessária para enquadramento no grupo 1. A equipe auditora concedeu o prazo de sessenta dias para que a empresa atendesse as condições indispensáveis supracitadas e apresente Manual de BPF completo corrigido ao MAPA para que seja realizada avaliação final sem a necessidade de realização de nova auditoria.

#### **5.4.2 Dados relevantes das validações de limpeza de linha de produção proposta**

- Produto Veterinário: Chlortet (Clortetraciclina 15 %) — Licenciado sob o N° 5824/1997;
- Indicação: Tratamento de Colibaciloses, Doença Crônica Respiratória, Enterites, Sinovites, Coriza Infecciosa e Coccidioses;
- Dose Recomendada: 1-3 Kg/tonelada de ração;
- Limite de Quantificação: 1,0 mg/kg; Limite de Detecção: 0,5 mg/kg;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Clortetraciclina adicionada (3,0 kg) diretamente no misturador a 3000 Kg de Ração Aves Crescimento — Produzidas 60 toneladas (20 batidas), sendo:
  - 16 apenas com medicamento — não amostradas;
  - 1 batida com medicamento e Microtracer (50g por tonelada) — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;

- 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
- Realizada amostragem na descarga do silo para o caminhão, quatro amostras distintas da ração;
- 1 batida de ração sem medicamento enviada a silo diferente – amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para análises distintas;
- Não aprovada — 76,19 pontos — Não incluiu na validação o robô de carga dos caminhões. Cinco não conformidades nos POPs de limpeza de instalações utensílios e equipamentos e de controle integrado de pragas; quatro não conformidades nos POPs de potabilidade da água e de manutenção e calibração de equipamentos.

Tabela 15: Resultados das Análises de HPLC para Clortetraciclina.

<b>Concentração esperada de Clortetraciclina-225 ppm</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>	<b>1º FLUSH</b>	<b>2º FLUSH</b>	<b>3º FLUSH</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>
<b>Local de Coleta de Amostras</b>	<b>SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>		<b>CAMINHÃO</b>
Amostra 1	222,4	9,82	7,68	5,64	205,07
Amostra 2	207,12	7,89	4,56	4,78	177,06
Amostra 3	210,64				189,46
Amostra 4	230,88				188,16
Amostra 5	233,5				174,93
Amostra 6	246,07				195,67
Média ( $\mu$ )	225,102	8,855	6,12	5,21	188,39
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	14,720	1,365	2,206	0,608	11,33
Coefficiente de Variação ( $C_v$ )	6,539				6,015
Carry-Over (%)	-0,045	PREJ	PREJ	PREJ	
Carry-Over (mg/kg)	-0,102	PREJ	PREJ	PREJ	
Recuperado (%)	100,045	103,981	106,701	109,016	
Recuperação progressiva		PREJ	PREJ	PREJ	
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial	100,45	3,93	2,72	2,31	

PV=Produto Veterinário; ABAST SILO=Abastecimento do Silo de Produto Final; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização. Valores em vermelho considerados fora daqueles esperados

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

## 5.5 EMPRESA V

Na Empresa V, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado de 9 a 11 de setembro de 2009.

### 5.5.1 Conclusões da Auditoria de BPF

A Empresa atingiu 90,48 pontos, conforme roteiro de avaliação, classificado no grupo 1 (conforme IN 15/2009), apresentou validação de limpeza de linha que foi considerada aceitável pela equipe auditora, atendendo assim, os pré-requisitos para fabricar produtos com medicamentos. Obteve autorização para fabricar rações com medicamentos em 14 de setembro de 2009.

### 5.5.2 Dados Relevantes das validações de limpeza de linha de produção proposta

- Produto Veterinário: Chlortet (Clortetraciclina 15 %) — Licenciado sob o N° 5824/1997;
- Indicação: Tratamento de Colibaciloses, Doença Crônica Respiratória, Enterites, Sinovites, Coriza Infecciosa e Coccidioses;
- Dose Recomendada: 1-3 Kg/tonelada de ração;
- Limite de Quantificação: 1,0 mg/kg; Limite de Detecção: 0,5 mg/kg;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Clortetraciclina adicionada (3,0 kg) diretamente no misturador a 3000 Kg de Ração Aves Crescimento — Produzidas 60 toneladas (20 batidas), sendo:
  - 16 apenas com medicamento — não amostradas;
  - 1 batida com medicamento e Microtracer (50g por tonelada) — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - Realizada amostragem na descarga do silo para o caminhão, quatro amostras distintas da ração;

- 1 batida de ração sem medicamento enviada a silo diferente — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para análises distintas.

Tabela 16: Resultados das Análises de HPLC para Clortetraciclina.

<b>Conc. Esperada Clortetraciclina- 225 ppm</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>	<b>1º FLUSH</b>	<b>2º FLUSH</b>	<b>3º FLUSH</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>
<b>Local de Coleta de Amostras</b>	<b>SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>	<b>ABAST SILO</b>	<b>SILO</b>	<b>SILO TRANSP</b>	<b>SILO TRANSP</b>
Amostra 1	223,03	23,12	5,9	1,65	213,07	212,75
Amostra 2	209,57	25,9	1,73	1,39	218,22	208,97
Amostra 3	215,78				211,16	206,45
Amostra 4	225,96				206,99	203,57
Amostra 5	214,98				205	201,55
Amostra 6	205,87				212,65	199,88
Média ( $\mu$ )	215,865	24,51	3,815	1,52	211,182	205,528
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	7,662	1,966	2,949	0,184	4,713	4,825
Coeficiente de Variação ( $C_v$ )	3,550				2,232	2,348
Carry-Over (%)	4,06	-7,123	PREJ	PREJ		
Carry-Over (mg/kg)	9,135	-15,375	PREJ	PREJ		
Recuperado (%)	95,94	106,833	108,529	109,204		
Recuperação sequencial		PREJ	PREJ	PREJ		
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial	95,94	10,89	1,70	0,68		

PV=Produto Veterinário; ABAST SILO=Abastecimento do Silo de Produto Final; SILO TRANSP.=Caminhão Silo; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

A empresa apresentou ao MAPA sua metodologia de validação de limpeza de linha de produção previamente a 27 de março de 2009, data da distribuição do Ofício Circular N° 4 CPAA/DFIP/SDA, mas foi auditada posteriormente à publicação da Instrução Normativa N° 15, de 26 de maio de 2009, que alterou a pontuação para classificação das empresas em grupos conforme o grau de implementação de BPF em suas operações.

## 5.6 EMPRESA VI

Na Empresa VI, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado nos dias 24 e 25 de setembro de 2009.

### 5.6.1 Conclusões da Auditoria de BPF

A empresa apresentou validação de limpeza de linha incompatível com a realidade de suas estruturas físicas e com seu POP de prevenção de contaminação cruzada e deve reescrever tal validação da limpeza de linha, relatando o que realmente foi executado durante sua realização, eliminando as inconsistências encontradas em seus procedimentos.

A empresa deve providenciar filtro adequado para o exaustor da sala de pesagem de medicamentos.

Ambas as condições devem ser atendidas para que a empresa possa receber autorização para misturar medicamentos em reações. A equipe auditora concedeu o prazo de 60 dias, a contar da data da auditoria, para que a empresa atenda as condições indispensáveis supracitadas e apresente o manual de BPF completo corrigido junto ao MAPA para que seja realizada avaliação final sem necessidade de realização de nova auditoria.

### 5.6.2 Dados relevantes das validações de limpeza de linha de produção proposta

- Produto Veterinário: Chlortet (Clortetraciclina 15 %) — Licenciado sob o N° 5824/1997;
- Indicação: Tratamento de Colibaciloses, Doença Crônica Respiratória, Enterites, Sinovites, Coriza Infecciosa e Coccidioses;
- Dose Recomendada: 1-3 Kg/tonelada de ração;
- Limite de Quantificação: 1,0 mg/kg; Limite de Detecção: 0,5 mg/kg;

- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Clortetraciclina adicionada (3,0 kg) diretamente no misturador a 3000 Kg de Ração Aves Crescimento — Produzidas 60 toneladas (20 batidas), sendo:
  - 16 apenas com medicamento — não amostradas;
  - 1 batida com medicamento e Microtracer (50g por tonelada) — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - Realizada amostragem na descarga do silo para o caminhão, quatro amostras distintas da ração;
  - 1 batida de ração sem medicamento enviada a silo diferente — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para análises distintas.

Não aprovada — 84,66 pontos — deve reescrever relatório de validação de limpeza de linha, pois o apresentado é inconsistente com sua realidade estrutural.

Tabela 17: Resultados das Análises de HPLC para Clortetraciclina

<b>Concentração Esperada Clortetraciclina-225 ppm</b>	<b>RAÇÃO + PV</b>	<b>1° FLUSHING ABAST SILO</b>	<b>2° FLUSHING ABAST SILO</b>	<b>RAÇÃO + PV CAMINHÃO</b>
<b>Local de Coleta de Amostra</b>	<b>SILO</b>			
Amostra 1	216,84	3,7	1,26	183,61
Amostra 2	238,19	3,98	1,5	145,86
Amostra 3	211,78			202,37
Amostra 4	231,15			227,13
Amostra 5	225,87			222,98
Amostra 6	263,27			213,04
Média ( $\mu$ )	231,1833333	3,84	1,38	199,165
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	18,37988429	0,197989899	0,169705627	30,4478707
Coefficiente de Variação ( $Cv$ )	7,950350066			15,28776175
Carry-Over (%)	-2,74814815	PREJ	PREJ	
Carry-Over (mg/kg)	-6,18333333	PREJ	PREJ	
Recuperado (%)	102,7481481	104,4548148	105,0681481	
Recuperação progressiva		PREJ	PREJ	
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial	102,75	1,71	0,61	

PV=Produto Veterinário; ABAST SILO=Abastecimento do Silo de Produto Final; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização. Valores em vermelho considerados fora daqueles esperados

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

## 5.7 EMPRESA VII

Na Empresa VII, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado nos dias 26 e 27 de agosto de 2009.



### 5.7.1 Conclusão da Auditoria de BPF

A Empresa atingiu 89,55 pontos, conforme roteiro de avaliação, classificado no grupo I (segundo IN 15/2009), apresentou validação de limpeza de linha que foi considerada aceitável pela equipe auditora, atendendo os pré-requisitos necessários para fabricar produtos com medicamentos. Autorização concedida em 31 de agosto de 2009.

### 5.7.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta

- Produto Veterinário: Ourotetra (Oxitetraciclina 50%) — Licenciado sob o N° 9033/2005;
- Indicação: Tratamento de Colibaciloses, Doença Crônica Respiratória, Enterites, Sinovites, Coriza Infecciosa e Coccidioses;
- Dose Recomendada: 200-500 g/tonelada de ração;
- Limite de Quantificação: 0,5 mg/kg; Limite de Detecção: 0,25 mg/kg;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: Oxitetraciclina adicionada (2,0 kg) diretamente no misturador a 4000 Kg de Ração Aves Inicial — Produzidas 60 toneladas (15 batidas), sendo:
  - 12 apenas com medicamento — última amostrada no abastecimento em seis amostras;
  - 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - 1 batida sem medicamento, servindo como *flushing* de linha e enviada ao mesmo silo da ração medicada — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para pool;
  - Realizada amostragem na descarga do silo para o caminhão, seis amostras distintas da ração;
  - 1 batida de ração sem medicamento enviada a silo diferente — amostrada no abastecimento do silo em quatro pontos para análises distintas.

Tabela 18: Resultados das Análises de HPLC para Oxitetraciclina

Conc. Esp. Oxitetraciclina – 500 ppm	RAÇÃO + PV	1º FLUSH	2º FLUSH	3º FLUSH	RAÇÃO + PV	RAÇÃO + PV
Local de Coleta de Amostra	SILO	ABAST SILO	ABAST SILO	SILO	CAMINHÃO	CAMINHÃO
Amostra 1	442,4	27,06	13,15	10,43	359,94	212,75
Amostra 2	462,35	25,62	11,89	10,45	258,47	208,97
Amostra 3	461,57				427,18	206,45
Amostra 4	476,5				414,09	203,57
Amostra 5	472,1				423,75	201,55
Amostra 6	478,74				380,88	199,88
Média ( $\mu$ )	465,61	26,34	12,52	10,44	377,385	205,528
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	13,407	1,018	0,891	0,014	63,928	4,825
Coefficiente de Variação ( $Cv$ )	2,880				16,940	2,348
Carry-Over (%)	6,878	23,408	PREJ	PREJ		
Carry-Over (mg/kg)	34,39	8,05	PREJ	PREJ		
Recuperado (%)	93,122	98,39	100,894	102,982		
Recuperação sequencial		76,592	PREJ	PREJ		
Porcentagem recuperada relativa à dose inicial	93,12	5,27	2,50	2,09		

PV=Produto Veterinário; ABAST SILO=Abastecimento do Silo de Produto Final; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização. Valores em vermelho considerados fora daqueles esperados

Fonte: Dados da Pesquisa, 2009.

A Empresa apresentou ao MAPA sua metodologia de validação de limpeza de linha de produção previamente a 27 de março de 2009, data da distribuição do Ofício Circular N° 4 CPAA/DFIP/SDA, mas foi auditada posteriormente à publicação da Instrução Normativa N° 15, de 26 de maio de 2009, que alterou a pontuação para classificação das empresas em grupos conforme o grau de implementação de BPF em suas operações. Apesar de aprovada por dois anos para a fabricação de rações com medicamentos, quando do vencimento desta aprovação, a empresa deverá realizar nova validação nos moldes do Ofício Circular N° 11 CPAA/DFIP/SDA, de 23 de abril de 2009 (Anexo B).

## 5.8 EMPRESA VIII

Na Empresa VII, o roteiro de inspeção de BPF foi aplicado de 22 e 24 de fevereiro de 2010.

### 5.8.1 Conclusão da Auditoria de BPF

A Empresa atingiu 77,42 pontos, conforme roteiro de avaliação, sendo classificado no Grupo dois (conforme IN 15/2009). A empresa não atendeu aos requisitos mínimos necessários estabelecidos pela IN 65/06 e IN 4/07 para obter autorização para administrar medicamentos veterinários através de alimentos para animais.

A sequência de fabricação proposta deve ser elaborada a partir da matriz de sensibilidade adotada, atender às demais exigências estabelecidas no Ofício Circular Nº 4 CPAA/DFIP/SDA, de 26 de março de 2009 e inclusa na proposta de validação de limpeza de linha do estabelecimento. A validação de descontaminação da linha de produção de premixes e rações deve ser realizada novamente utilizando produto veterinário registrado para uso terapêutico (o que não foi o caso do produto utilizado na metodologia ora proposta — Denagard 80 Coated — de uso recomendado apenas como melhorador de desempenho), além de atender os itens não conformes apontados nas observações deste roteiro de inspeção. Para a obtenção de autorização para fabricação de premixes e rações medicados é necessário que o estabelecimento corrija as não conformidades apontadas de forma que seja classificada no Grupo I de implementação de BPF. As correções das não conformidades devem ser apresentadas ao MAPA (aquelas não conformidades que forem corrigidas devem ter seus respectivos POPs revisados e reapresentados; aquelas não conformidades estruturais que forem corrigidas devem ter imagens comprobatórias apresentadas) no prazo máximo de 90 dias para reavaliação do estabelecimento sem necessidade de realização de nova auditoria. As não conformidades que não forem corrigidas e apresentadas ao MAPA no prazo estipulado devem ser dispostas em plano de ação para serem corrigidas conforme cronograma de execução estabelecido pelo interessado.

### 5.8.2 Dados relevantes da validação de limpeza de linha de produção proposta

- Produto Veterinário: Denagard 80 Coated (Tiamulina 80%) – SP-59122-30005;
- Indicação: Exclusivo para a melhoria de ganho de peso em suínos. Observação: a mesma droga pode ser utilizada para o tratamento de pneumonias em suínos na dosagem de 125 a 250 mg por quilograma de ração;
- Metodologia utilizada para o ensaio de validação de limpeza de linha de produção: A tiamulina foi adicionada (3,125 kg por tonelada de núcleo) juntamente com outros microingredientes e microtracer na moega da linha de produção de premixes, de onde é levada mecanicamente ao misturador (horizontal com pá helicóide e com capacidade para 1.500 kg e tempo de mistura de 360 segundos). O núcleo produzido (1.500 kg) foi dividido em sacos de 20 kg;
  - A linha de produção de premixes sofreu *flushing* com 1.000 kg de calcário calcítico, o equivalente a dois terços (66,66%) da capacidade do misturador, batido pelo tempo de 360 segundos;
  - Para a produção de rações com medicamentos o núcleo com medicamento é depositado em microsilo específico segregado. Para a produção de 4.500 kg da ração medicada (capacidade do misturador horizontal helicóide com tempo de mistura seca de 60 segundos e mais 170 de mistura após adição de líquidos, perfazendo total de 230 segundos) foram utilizados 270 kg de núcleo com o medicamento tiamulina previamente descrito (contendo o equivalente a 0,5625 kg do produto veterinário Denagard);
  - A linha de produção de rações sofreu *flushing* com 2.000 kg de milho integral moído, o equivalente a 44,44% da capacidade do misturador, batido pelo tempo de 230 segundos;
  - Amostragem premix para princípio ativo: Para cada uma das três batidas de núcleo medicado foram coletadas dez amostras na balança de ensacamento (a cada sete sacos de 20 kg dos 1.500 kg de núcleo produzido) as quais foram homogeneizadas e quarteadas para obtenção de uma amostra de 500 gramas. Para cada um dos três *flushings* foram coletadas dez amostras na balança de ensacamento (a cada três sacos de 30 kg dos 1.000 kg de calcário calcítico

passado na linha de produção como *flushing*) as quais foram homogeneizadas e quarteadas para obtenção de uma amostra de 500 gramas. Para cada uma das três batidas de núcleo sem medicamento pós-*flushing* foram coletadas dez amostras da mesma forma que para o núcleo com medicamento;

- Amostragem de ração para o princípio ativo: Para cada uma das três batidas de ração medicada foram coletadas dez amostras durante o carregamento do silo de expedição segregado especificamente para este fim (Silo 24). Como o carregamento total do silo para 4.500 kg de ração leva 240 segundos, a cada 24 segundo foi coletada uma amostra. As amostras foram homogeneizadas e quarteadas para obtenção de uma amostra de 500 g para cada uma das batidas. Para cada uma das três batidas de *flushing* foram coletadas dez amostras no carregamento do silo de expedição. Como a quantidade de material de *flushing* era menor que a quantidade de ração produzida (2.000 kg de milho moído) foi coletada uma amostra a cada oito segundos durante o carregamento do silo com o *flush*. As dez amostras foram homogeneizadas e quarteadas para obtenção de amostras de 500 g para cada *flushing*. Para cada uma das três batidas de ração sem medicamento pós-*flushing* foram coletadas amostras nos moldes coletados para as rações com medicamento. Limite de Detecção: 1 mg/kg;
- Amostragem para testes de homogeneidade: Foram coletadas dez amostras de núcleos (cinco superficiais e cinco profundas) diretamente do misturador de premixes para cada uma das três batidas produzidas de núcleo medicado utilizando calador manual. Foram coletadas dez amostras de rações (cinco superficiais e cinco profundas) diretamente do misturador de rações para cada uma das batidas produzidas de ração medicada utilizando calador manual.

### 5.8.3 Testes de Homogeneidade em Núcleo Utilizando Microtracer®

Tabela 19: Teste de Homogeneidade Núcleo 1-Suínos Crescimento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>				
<b>Nº AMOSTRA</b>	<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>	
1	124,1	139	89,60516	
2	116,7	146	100,0857	
3	117,7	145	98,55565	
4	115,7	143	98,8764	
5	116,6	138	94,68268	
6	158,8	187	94,20655	
7	88,2	108	97,95918	
8	118,3	140	94,67456	
9	157,9	191	96,77011	
10	152,5	189	99,14754	
Média ( $\mu$ )			96,45635	
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			3,186019	
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			3,303068	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

Tabela 20: Teste de Homogeneidade Núcleo 2-Suínos Crescimento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>		<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>				
1	123,8	156	100,8078	
2	114,9	145	100,9574	
3	126,5	147	92,96443	
4	120	152	101,3333	
5	120,5	154	102,2407	
6	184,8	227	98,2684	
7	148,8	177	95,16129	
8	160,9	184	91,48539	
9	140,2	165	94,15121	
10	171,2	197	92,05607	
Média ( $\mu$ )			96,94259	
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			4,22445	
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			4,357677	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

Tabela 21: Teste de Homogeneidade Núcleo 3-Suínos Crescimento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>		<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>				
1	122,1	141	92,38329	
2	117,7	145	98,55565	
3	111,8	135	96,60107	
4	120,8	146	96,68874	
5	123,3	159	103,163	
6	193	228	94,50777	
7	135,1	170	100,6662	
8	159,3	199	99,93723	
9	153,1	193	100,8491	
10	136	159	93,52941	
Média ( $\mu$ )			97,68815	
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			3,533607	
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			3,617232	

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

### 5.8.4 Testes de Homogeneidade em Ração Utilizando Microtracer®

Tabela 22: Teste de Homogeneidade Ração 1-Suínos Crescimento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>		<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>	<b>PESO AMOSTRA</b>		
1	93	109	93,76344
2	94,2	103	87,47346
3	92,8	113	97,41379
4	92,8	118	102,7241
5	97,1	113	93,0999
6	184,6	221	95,77465
7	177,8	213	95,83802
8	160,5	171	85,23364
9	125,1	147	94,0048
10	90,5	106	93,70166
Média ( $\mu$ )			93,80275
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			4,688695
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			4,998463

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.



Tabela 23: Teste de Homogeneidade Ração 2-Suínos Crescimento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>	<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>			
1	120,9	153	101,2407
2	127,4	162	101,7268
3	109	135	99,08257
4	131	157	95,87786
5	115,6	133	92,04152
6	149,7	177	94,58918
7	103,3	128	99,12875
8	131,7	157	95,36826
9	121,9	150	98,44135
10	113,7	137	96,39402
Média ( $\mu$ )			97,3891
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			3,063154
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			3,145274

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

Tabela 24: Teste de Homogeneidade Ração 3- Suínos Crescimento.

<b>ESPERADO: 80 PART/100 g</b>	<b>PESO AMOSTRA</b>	<b>Nº DE PARTÍCULAS DE MICROTRACER</b>	<b>CORREÇÃO RELATIVA AO PESO DA AMOSTRA</b>
<b>Nº AMOSTRA</b>			
1	96,7	109	90,1758
2	91,4	103	90,15317
3	92,3	114	98,80823
4	95,9	103	85,92284
5	86,7	98	90,42676
6	102,8	126	98,05447
7	107,8	128	94,99072
8	84,8	109	102,8302
9	133,7	154	92,1466
10	77,3	92	95,21345
Média ( $\mu$ )			93,87222
Desvio Padrão ( $\sigma$ )			5,062796
Coeficiente de Variação ( $Cv$ )			5,393285

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

### 5.8.5 Análises de Cromatografia Líquida de Alta Pressão para Tiamulina das três sequências piloto realizadas para núcleo e para ração

Tabela 25: Análises de HPLC para Tiamulina.

TIAMULINA (ppm)	NÚCLEO C/ PV	1° <i>FLUSH</i>	NÚCLEO S/ PV	RAÇÃO C/ PV	1° <i>FLUSH</i>	RAÇÃO S/ PV
Esperado (ppm ou mg/kg)	2500		< 25	100		< 1,0
1° Teste Piloto	2424	35,52	7,72	106	PREJ	PREJ
2° Teste Piloto	2570	26,70	12,66	99,65	PREJ	PREJ
3° Teste Piloto	2640	38,45	11,88	78,29	PREJ	PREJ
Média ( $\mu$ )	2544,67	33,56	10,75	94,65	PREJ	PREJ
Desvio Padrão ( $\sigma$ )	110,21	6,12	2,66	14,52	PREJ	PREJ
Coeficiente de Variação ( $C_v$ )	4,33	18,23	24,70	15,34	PREJ	PREJ

PV = Produto Veterinário; PREJ=Cálculo prejudicado pela insubsistência dos fatores necessários a sua realização.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

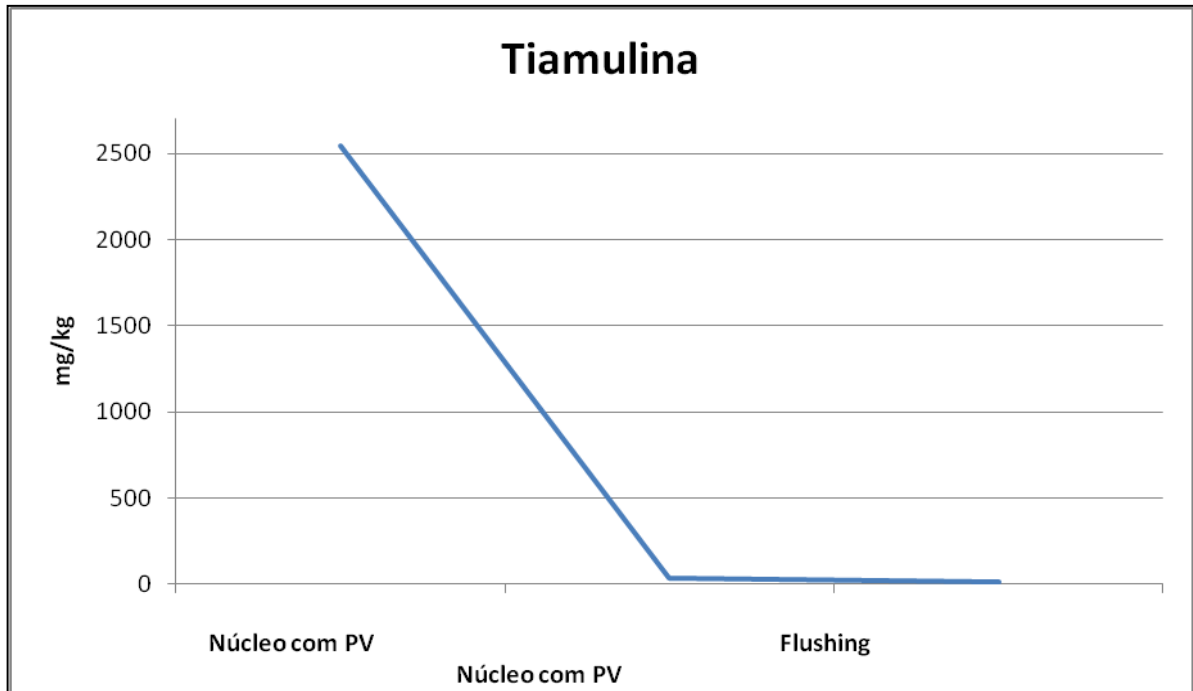


Gráfico 13: Médias dos resultados analíticos para tiamulina por HPLC das amostras das três sequências piloto do processo de limpeza proposto para a linha de produção de premixes.  
Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

Tabela 26: Sumário das avaliações de validação de descontaminação de linha de produção realizadas pelo MAPA em fabricantes de alimentos para animais de Santa Catarina.

EMPRESA	PRINCÍPIO ATIVO UTILIZADO	PONTOS OBTIDOS NA AVALIAÇÃO DE BPF	A/R	OBSERVAÇÕES RELEVANTES
1	Tiamulina	80,62 – Grupo 1	R	Homogeneidade dos alimentos acima de 5%; Análise de HPLC não conforme.
	Florfenicol (1 <sup>a</sup> V)	90,00 – Grupo 1	A	Primeira validação considerada inadequada, não conforme com a orientação vigente (uma sequência piloto) – Resultados demonstram que traceadores não são apropriados para comprovar a descontaminação.
2	Lincomicina (2 <sup>nd</sup> V)			
	Oxitetraciclina (1 <sup>a</sup> V)	>90 – Grupo 1	A	Primeira validação perdida porque o laboratório contratado levou três meses para reconhecer incapacidade de realização das análises. Quando feitas, os resultados não foram conformes devido à degradação. Empresa propôs validação de descontaminação ao MAPA antes da distribuição do Ofício Circular N° 4/2009. Quando submetida à nova avaliação, dois anos após de aprovada, a validação da empresa terá que estar em conformidade com aquele.
3	Clortetraciclina (2 <sup>a</sup> V)			
4	Clortetraciclina	76,19 – Grupo 2	R	Validação não incluiu o robô de carga dos caminhões.
5	Clortetraciclina	90,48 – Group 1	A	Empresa propôs validação de descontaminação ao MAPA antes da distribuição do Ofício Circular N° 4/2009. Quando submetida à nova avaliação, dois anos após de aprovada, a validação da empresa terá que estar em conformidade com aquele.
6	Clortetraciclina	No Avaliada	R	Manual de BPF não conforme com a Instrução Normativa N° 4/2007. Apresentou validação não correspondente a suas instalações.
7	Oxitetraciclina	89,55 – Grupo 1	A	Empresa propôs validação de descontaminação ao MAPA antes da distribuição do Ofício Circular N° 4/2009. Quando submetida à nova avaliação, dois anos após de aprovada, a validação da empresa terá que estar em conformidade com aquele.
8	Tiamulina	77,42 – Grupo 2	R	Matriz de sensibilidade não conforme com as recomendações do Ofício Circular N° 11/2009. Vários POPs do Manual de BPF não conformes com a Instrução Normativa N° 4/2007.
BPF = Boas Práticas de Fabricação; A/R = Aprovado/Reprovado; V = Validação				

Fonte: Dados da Pesquisa, 2010.

### 5.9 ANÁLISE COMPARATIVA (EM PORCENTAGENS DAS DOSES INICIAIS UTILIZADAS) DA DIMINUIÇÃO DE RESÍDUOS DURANTE AS VALIDAÇÕES OBSERVADAS

Tabela 27: Comparação das porcentagens de resíduos observadas nas validações de limpeza de linha acompanhadas

	Princípio Ativo	% Recuperação Produto Inicial	% Recuperação 1º Flushing	% Recuperação 2º Flushing	% Recuperação 3º Flushing	% Recuperação Produto Sem Medicamento
Empresa 2A	Florfenicol	87,13 <sup>a</sup>	18,82	0,47 <sup>g</sup>	----	0,175
Empresa 2B1	Lincomicina	93,53 <sup>b</sup>	4,29 <sup>e</sup>	0,88 <sup>g</sup>	----	0,23
Empresa 2B2	Lincomicina	94,10 <sup>b</sup>	3,91 <sup>e</sup>	0,33 <sup>g</sup>	----	0,21
Empresa 2B3	Lincomicina	89,89 <sup>c</sup>	8,20 <sup>f</sup>	0,81 <sup>g</sup>	----	0,11
Empresa 3A	<b>Oxitetraciclina</b>	<b>64,50</b>	<b>1,96</b>	<b>0,79</b>	<b>----</b>	<b>----</b>
Empresa 3B	Clortetraciclina	95,21	27,17	2,44 <sup>h</sup>	----	----
Empresa 4	Clortetraciclina	100,45 <sup>b</sup>	3,93 <sup>e</sup>	2,72 <sup>h</sup>	2,31	----
Empresa 5	Clortetraciclina	95,94 <sup>b</sup>	10,89 <sup>f</sup>	1,70 <sup>g</sup>	0,68	----
Empresa 6	Clortetraciclina	102,75 <sup>d</sup>	1,71 <sup>e</sup>	0,61 <sup>g</sup>	----	----
Empresa 7	Oxitetraciclina	93,12 <sup>abc</sup>	5,27	2,50 <sup>h</sup>	2,09	----
Empresa 8	Tiamulina	101,79 <sup>d</sup>	1,34 <sup>e</sup>	-----	----	0,43

Valores em vermelho apresentam desvio para baixo pelo decurso de tempo considerável entre a coleta das amostras e suas análises e foram considerados inválidos. Letras diferentes indicam diferença entre as médias pelo Teste de Tukey ( $p=0,05$ ).

## 6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Muitas empresas alegam que o uso do método indireto por traceador denominado Microtracer® como indicador de descontaminação da linha é tão eficiente quanto o uso do método direto de determinação do princípio ativo por HPLC, tendo a vantagem de possuir um custo de aplicação muito menor que a determinação direta. As análises comparativas realizadas pela Empresa II (florfenicol e lincomicina) com objetivo de comparar a eficiência entre o Microtracer® e a análise direta do princípio ativo através do HPLC como indicadores da descontaminação da linha de produção, demonstrou que o Microtracer® não é satisfatório para esta finalidade. Ao observar as tabelas 10, 11 e 12, verifica-se que, já na etapa do 1º *Flushing*, a quantidade de partículas traceadoras é tão pequena que o uso destas não é aplicável para demonstrar a descontaminação da linha. A análise direta por HPLC demonstra ser apropriada e incomparavelmente mais sensível que a utilização de traceadores.

Pela análise da tabela 27, podem ser observadas algumas semelhanças de ocorrência de formação de resíduos em linhas de produção de alimentos para animais. Aplicando-se o teste de Tukey ( $p=0,05$ ), ressalta-se algumas características de diminuição do princípio ativo ao longo da aplicação dos processos de descontaminação. Ao se observar a coluna de porcentagem de princípio ativo no produto com medicamento inicial, nota-se que há semelhanças significativas em quatro grupos de empresas. O grupo A, composto pela Empresa II, em seu primeiro ensaio, e Empresa VII. O grupo B, composto por duas repetições do segundo ensaio da Empresa II, pela Empresa IV, Empresa V e Empresa VII. O grupo C, composto pela terceira repetição do segundo ensaio da Empresa II e Empresa VII. E o grupo D, composto pelas Empresas VI e VIII. A quantidade de produto veterinário retido na linha de produção durante a elaboração de alimento com medicamento exibiu um comportamento semelhante dentre estes quatro grupos.

Os resultados de formação de resíduos numa mesma linha de produção (Empresa II), foram as semelhanças observadas nos resultados B1 e B2 (duas primeiras repetições do segundo ensaio da empresa) para o produto medicado e primeiro *flushing*. As empresas VI e VII também demonstram semelhança na porcentagem de formação de resíduo do primeiro *flushing*, que teve um padrão semelhante. Na etapa do primeiro *flushing* dois grupos demonstram semelhanças. As letras indicativas demonstram a diferenciação. Já com relação ao segundo *flushing* também se verifica semelhanças significativas entre dois grupos.

Para o princípio ativo clortetraciclina, verificou-se que, em três das quatro empresas onde este foi utilizado (Empresas III, IV e V), a realização de dois *flushings* com 100% da capacidade do misturador não foi suficiente para que o teor de princípio ativo decaísse para menos de 1% da dosagem terapêutica recomendada. Desta maneira, considerando os resultados obtidos pela empresa II, que utilizou volume inferior de *flushing*, mais uma vez há dados que recomendam a utilização de volume de material de limpeza inferior a 100%.

Entre a fase de produção do alimento com medicamento e a fase do primeiro *flushing*, o mínimo de redução do princípio ativo, em porcentagem da dose inicialmente utilizada, foi de 68%. Na maioria dos casos, a redução foi inferior a 99%, motivo para as empresas considerarem a descontaminação eficaz. Na fase do segundo *flushing* verificou-se que, aproximadamente metade dos resultados, ainda registrou teor de resíduo acima de 1% da dose de medicamento inicialmente utilizada.

Pelos resultados obtidos pode-se afirmar que, por haver uma curva de decaimento sequencial, a obrigatoriedade de validação imposta pela Instrução Normativa N° 65/2006 tem fundamentação, pois:

- a) um único princípio ativo em testes repetidos na mesma linha de produção apresentou resultados significativamente semelhantes;
- b) diferentes princípios ativos comportam-se de forma diferente numa mesma linha de produção (Empresa II, ensaios A e B);
- c) diferentes princípios ativos em diferentes linhas de produção comportaram-se de forma semelhante na produção de alimento para animais com medicamento veterinário em alguns casos (ex.: Empresa IIB e Empresa VII);
- d) um mesmo princípio ativo, clortetraciclina, não se comportou de forma semelhante em linhas de produção diferentes.

Estas observações demonstram que, enquanto não houver maior conhecimento sobre o comportamento de redução de princípio ativo que serve de resíduo dentro de uma linha de produção, sobre a influência do material utilizado para a limpeza (*flushing*) e o procedimento de passagem deste material, cada linha de produção deve ser avaliada individualmente para cada droga utilizada. Por outro lado, observou-se que o declínio das concentrações do princípio ativo do medicamento veterinário ocorre conforme os elementos envolvidos seja mais rápida ou lentamente, o que acarretará na eleição de um de método de descontaminação único que garanta a remoção de resíduos de forma eficaz para a maioria dos princípios ativos de medicamentos veterinários. No futuro, caso sejam realizados mais estudos como o

presente, poderá ser implementado o monitoramento periódico de resíduos de produtos veterinários em rações de forma mais eficiente e eficaz.

Os resultados analíticos do primeiro ensaio apresentados pela Empresa III constam da Tabela 13. Estes resultados foram desconsiderados para fins de análise estatística. A referida empresa apresentou problemas junto ao primeiro laboratório de análise, o qual não foi capaz de determinar as concentrações do princípio ativo “oxitetraciclina” nas amostras enviadas. A empresa ainda tentou encaminhar as amostras a um segundo laboratório que realizou as análises para a determinação dos níveis de oxitetraciclina, mas, devido ao tempo decorrido entre coleta e análise (mais de 90 dias), os resultados não puderam ser considerados, devido à degradação do princípio ativo, o que prejudicou a interpretação dos resultados.

Pode-se observar, pelos resultados analíticos obtidos pela Empresa I (Tabela 9), pelos resultados abaixo de 1,0 mg lançados nos laudos laboratoriais da primeira validação de limpeza de linha da linha da Empresa II (Tabela 9, cujo Limite de Quantificação da técnica era de 1,0 mg), pelos resultados analíticos acima do esperado (Tabelas 14, 15, 17 e 25) e abaixo do limite de quantificação, que ainda há muita inconsistência nos laudos analíticos fornecidos pelos poucos laboratórios que ofereceram às empresas análises cromatográfica por HPLC para resíduos de antibióticos na matriz ração. Portanto, as validações de técnicas analíticas necessitam ser aprimoradas por controles intra e interlaboratoriais. Enquanto não houver análise laboratorial validada por HPLC para antibióticos pelos laboratórios oficiais do MAPA para a matriz ração ou ao menos laboratórios particulares credenciados por aquele, não se poderá afirmar ao certo quais as análises têm fundamentação técnica adequada. De acordo com a revisão de literatura elaborada, muitos princípios ativos de produtos veterinários já possuem técnica de análise validada na matriz ração. Mesmo assim, no Brasil, o número de técnicas validadas nos laboratórios efetivamente capacitados ainda é pequeno, desconhecido e necessita ser ampliado para atender aos fabricantes de produtos destinados a alimentação animal de forma a atender as exigências legais, bem como reduzir os custos por análise.

Observa-se claramente que, nos termos do disposto na Instrução Normativa Nº 4/2007, a implementação das Boas Práticas de Fabricação (BPF) pelas empresas que participaram do presente trabalho, não implica obrigatoriamente na permissão para a fabricação de produtos para a alimentação animal com medicamentos. A implementação das BPF é apenas uma ferramenta que auxilia sobremaneira no controle da prevenção da contaminação cruzada, por utilizar critérios de controle de procedimentos operacionais e higiênico-sanitários sistematizados de autocontrole. Mas, é indispensável que a empresa faça uma avaliação de



risco e determine seus pontos críticos de controle (Programa APPCC) para obter êxito no controle da contaminação cruzada e na presença de resíduos em seus produtos.

A realização de controle de resíduos na produção de alimentos para animais pelo poder público pode ter pouca eficácia, se o produtor rural, seja ele integrado de agroindústria ou independente, não absorver a importância da prevenção de resíduos nas rações e nos produtos de origem animal, com treinamentos, instrução técnica e divulgação frequentes de como evitá-los.

O monitoramento de resíduos do PNCR tem apresentado resultados bastante satisfatórios para suínos (resultados entre 1 e 2% de amostras com violação de LMR) e aves (resultados abaixo de 1% de amostras com violação de LMR), conforme se pode verificar na Instrução Normativa Nº 15 (MAPA, 2009). Entretanto, é necessário lembrar que este monitoramento somente é realizado a partir de amostras coletadas em frigoríficos de inspeção federal, utilizando como matriz para análise o produto acabado “carne”, ou seja, a contaminação por resíduo já está presente, impossível de ser removida do produto acabado.

Este trabalho de pesquisa oportunizou verificar que a prevenção de resíduos em produtos de origem animal, a partir da prevenção de resíduos indesejáveis de produtos veterinários em alimentos para animais está apenas iniciando em âmbito internacional e, no Brasil, sobretudo, ainda é também uma abordagem muito recente que tem muito a avançar.

Para ampliar a atuação e adesão ao PNCR, o MAPA pode desenvolver trabalhos junto aos produtores rurais de forma a disseminar a informação com objetivo de melhorar a conscientização dos mesmos sobre o uso seguro e responsável de medicamentos. Pode-se também, promover trabalhos mais específicos e direcionados a pontos críticos que podem ser controlados antes que o resíduo se estabeleça no produto final. Neste contexto, o MAPA pode promover o desenvolvimento e a aplicação do PNCR no início da cadeia produtiva, ou seja, com programa de coletas visando à análise de resíduo em produtos destinados a alimentação animal, ou seja, quando o problema pode ser solucionado, pois uma vez o resíduo sendo determinado no produto de origem animal que chega a mesa do consumidor, nada mais pode ser feito, pois o risco à segurança alimentar do consumidor e o prejuízo ao produtor já se configuraram.

## REFERÊNCIAS

AARESTRUP, F. M. *Monitoring of antimicrobial resistance among food animals: principles and limitations*. **Journal of Veterinary Medicine Series B**, v. 51, n. 8-9, p. 380-388, 2004.

ARIAS, M. et al. *Binding constants of oxytetracycline to animal feed divalent cations*. **Journal of Food Engineering**, v. 78, n. 1, p. 69-73, 2007.

BERNABEU, J. A. et al. *Microbiological bioassay of erythromycin thiocyanate optimisation and validation*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, n. 2, p. 347-353, 1999.

BEVILL, R. F. *Factors influencing the occurrence of drug residues in animal-tissues after the use of antimicrobial agents in animal feeds*. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 185, n. 10, p. 1124, 1984.

BORGES, Pedro Augusto Romeiro de Souza. **Esquema simplificado de fábrica de rações**. Florianópolis: [s.n.], 2008. (Ilustração).

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 4**: aprova o regulamento técnico sobre as condições higiênico-sanitárias e de boas práticas de fabricação para estabelecimentos fabricantes de produtos destinados à alimentação animal e o roteiro de inspeção. Brasília, 1º de março de 2007. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov.. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 9**: proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol e nitrofuranos e os produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e susceptíveis de emprego na alimentação de todos os animais e insetos. Brasil, 30 de junho de 2003. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 11**: proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o uso da substância química denominada Olaquinox, como aditivo promotor de crescimento em animais produtores de alimentos. Brasília, 25 de novembro de 2004. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 14:** aprova os programas de controle de resíduos e contaminantes em carnes (bovina, de aves, suína e equina), leite, ovos, mel e pescado para o exercício de 2009. Brasília, 28 de maio de 2009. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 15:** publica os resultados do monitoramento dos programas de controle de resíduos e contaminantes em carnes (bovina, de aves, suína e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2008. Brasília, 28 de maio de 2009. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 17:** proíbe a administração, por qualquer meio, na alimentação e produção de aves, de substâncias com efeitos tireostáticos, androgênicos, estrogênicos ou gestagênicos, bem como de substâncias beta-agonistas, com a finalidade de estimular o crescimento e a eficiência alimentar. Brasília, 21 de junho de 2004. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 34:** proíbe o registro e a autorização para fabricação, a importação, a comercialização e o uso de produtos destinados à alimentação animal contendo a substância química denominada violeta genciana (Cristal Violeta), com a finalidade de aditivo tecnológico antifúngico. Brasília, 14 de setembro de 2007. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 35:** proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o uso de produtos destinados à alimentação animal contendo a substância química denominada Carbadox. Brasília, 17 de novembro de 2005. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 38:** proíbe a fabricação, a importação e a comercialização de cloranfenicol, de nitrofuranos e de produtos que contenham estes princípios ativos, para uso em preparação de insumos utilizados na pecuária nacional. Brasília, 9 de maio de 2002. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 42:** anexo I: plano nacional de controle de resíduos em produtos de origem animal. Brasília, 20 de dezembro de 1999. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa Nº 65:** anexo I: regulamento técnico sobre os procedimentos para a fabricação e o emprego de rações, suplementos, premixes, núcleos ou concentrados com medicamentos para os animais de produção. Brasília, 21 de novembro de 2006. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria Nº 31:** determina o cancelamento dos registros, na área de alimentos para animais, de todos os produtos formulados com princípios ativos a base de arsenicais e antimoniais. Brasília, 5 de fevereiro de 2002. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria Nº 86:** anexo: programa nacional de resíduos biológicos em carnes. Brasília, de 26 de janeiro de 1979. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria Nº 198:** aprova o regulamento técnico para o licenciamento e a renovação de licença de antimicrobianos de uso veterinário, anexo, elaborado pela Secretaria de Defesa Agropecuária. Brasília, 13 de maio de 1998. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria Nº 448:** proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o emprego de preparações farmacêuticas de uso veterinário, de rações e de aditivos alimentares contendo cloranfenicol, furazolidona e nitrofurazona, em animais cujos produtos sejam destinados à alimentação humana. Brasília, 11 de setembro de 1998. Disponível em:

<<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Presidência da República. **Decreto Nº 6.296:** aprova o Regulamento da Lei Nº 6.198, de 26 de dezembro de 1974, que dispõe sobre a inspeção e a fiscalização obrigatórias dos produtos destinados à alimentação animal, dá nova redação aos Artigos 25 e 56 do Anexo ao Decreto Nº 5.053, de 22 de abril de 2004. Brasília, 12 de dezembro de 2007. Disponível em: <

[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/\\_Ato2007-2010/2007/Decreto/D6296.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2007-2010/2007/Decreto/D6296.htm)>. Acesso em: 02 fev. 2010.

CANADIAN FOOD INSPECTION AGENCY. *Town hall presentation for the proposed medicated feed regulations*. 2007. Última alteração em 16 de junho de 2008. Disponível em:<<http://www.inspection.gc.ca/english/anima/feebet/townseae.shtml>>. Acesso em: 8 fev. 2010.

CANNAVAN, A.; KENNEDY, D. G. *Possible causes of nicarbazin residues in chicken tissues*. **Food Additives and Contaminants**, v. 17, n. 12, p. 1001-1006, 2000.

CASEWELL, M. et al. *The european ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 52, n. 2, p. 159-161, 2003.

CHEN, Q. et al. *Characterization of carbadox-induced mutagenesis using a shuttle vector pSP189 in mammalian cells*. **Mutation Research-Fundamental And Molecular Mechanisms Of Mutagenesis**, v. 638, n. 1-2, p. 11-16, 2008.

\_\_\_\_\_ et al. *Investigation of the genotoxicity of quinocetone, carbadox and olaquinox in vitro using Vero cells*. **Food And Chemical Toxicology**, v. 47, n.2, p. 328-334, 2009.

CHICCARELLI, F. S.; WOOLFORD, M. H.; TROMBITAS, R. W. *The colorimetric determination of chlortetracycline hydrochloride in feed supplements, veterinary therapeutics, and food preservatives*. **Journal of the Association of Official Agricultural Chemists**, v. 40, n. 3, p. 922, 1957.

COX JR., L. A.; RICCI, P. F. *Causal regulations vs. political will: why human zoonotic infections increase despite precautionary bans on animal antibiotics*. **Environment International**. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18201762>>. Acesso em: 8 fev. 2010.

CNPq. Projeto aprovado no edital CNPq/MAPA/SDA N° 64/2008. Disponível em: <<http://www.inovadefesa.com.br/tecnologias/metodos-analiticos-para-determinacao-de-compostos-quimicos/>>. Acesso em: 8 fev. 2010.

DEBACKERE, M.; BAETEN, K. *Thin layer chromatographic method for detection of tylosin in biological materials and feeds*. **Journal of Chromatography A**, v. 61 n. 1, p. 125-132, 1971.

DE BAERE, S.; DE BACKER, P. *Quantitative determination of amoxicillin in animal feed using liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection*. **Analytica Chimica Acta**, v. 586, n. 1-2, p. 319-325, 2007.

DEKOCK, J.; DESMET, M.; SNEYERS, R. *Determination of diclazuril in animal feed by liquid-chromatography*. **Journal of Chromatography**, v. 606, n. 1, p. 141-146, 1992.

DIBNER, J.; RICHARDS, J. D. *Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action*. **Poultry Science**, v. 84, n. 4, p. 634-643, 2005.

DOUSA, M. et al. *HPLC determination of lincomycin in premixes and feedstuffs with solid-phase extraction on HLB OASIS and LC-MS/MS confirmation*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 40, n. 4, p. 981-986, 2006.

ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA. 21 C.F.R. Part 225: *Current good manufacturing practice for medicated feeds*. In: **Code of Federal Regulations**. November 1976. Disponível em: <<http://law.justia.com/us/cfr/title21/21-4.0.1.1.12.html#21:4.0.1.1.12.3.1.2>>. Acesso em: 8 fev. 2010.

EUROPA. EMEA/CVMP/080/95-FINAL: *additional quality requirements for products intended for incorporation into animal feedingstuffs (Medicated Premixes)*. **European Commission**. December 1996. Disponível em: <<http://www.ema.europa.eu/pdfs/vet/qwp/008095en.pdf>>. Acesso em: 7 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. *Council Directive 90/167/EEC of 26 March 1990 laying down the conditions governing the preparation, placing on the market and use of medicated feedingstuffs in the Community*. **Official Journal**, n. L 92, p. 42-48, 07/04/1990. Disponível em: <<http://faolex.fao.org/docs/texts/eur40322.doc>>. Acesso em: 8 fev. 2010.

\_\_\_\_\_. Regulamento (CE) N° 178/2002 do Parlamento Europeu e do Conselho de 28 de janeiro de 2002 que determina os princípios e normas gerais da legislação alimentar, cria a Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos e estabelece procedimentos em matéria de segurança dos gêneros alimentícios. **Jornal Oficial**, n. L 31, p. 1-24, 2002. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:031:0001:0024:PT:PDF>>. Acesso em: 12 fev. 2010.

\_\_\_\_\_. Regulamento (CE) N° 183/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho de 12 de janeiro de 2005 que estabelece requisitos de higiene dos alimentos para animais. **Jornal Oficial**, n. L 35, p. 1-22, 2005. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2005:035:0001:0022:PT:PDF>>. Acesso em: 12 fev. 2010.

\_\_\_\_\_. *Council Regulation (EEC) N° 2377/90 of 26 June 1990 laying down a Community procedure for the establishment of maximum residue limits of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.* **Official Journal**, n. L 224, p. 1, 18/08/1990. Disponível em: <<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990R2377:20090902:EN:PDF>>. Acesso em: 19 jan. 2010.

EUROPEAN COMMISSION. Health and consumers directorate-general. Draft report of a mission carried out in Brazil. DG(SANCO) 2009-8360 - Mr Draft. **In order to evaluate food safety and public health control systems in Place as well as certification procedures in relation to the export of Pig meat.** From 20 to 28 oct. 2009. Europa: european commission, 2009.

FANG, G. et al. *Subchronic oral toxicity study with cyadox in wistar rats.* **Food and chemical toxicology**, v. 44, n. 1, p. 36-41, 2006.

FAO/OMS. *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: thirty-sixth report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives.* Geneva, 1990. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_799.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_799.pdf)>. Acesso em: 27 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. *Evaluation of certain veterinary drug residues in food: forty-second report of the joint FAO/WHO expert committee on food additives.* Geneva, 1995. Disponível em: <[http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_851.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_851.pdf)>. Acesso em: 27 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives – Sixty-second meeting.* Roma, 2004. Disponível em: <[ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa62\\_summary.pdf](ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/jecfa62_summary.pdf)>. Acesso em: 17 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. *Recommended code of practice on good animal feeding (CAC/RCP 54-2004).* **Codex Alimentarius Commission.** Roma, 2004. Disponível em: <[http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10080/CXP\\_054e.pdf](http://www.codexalimentarius.net/download/standards/10080/CXP_054e.pdf)>. Acesso em: 9 fev. 2010.

FAO-WHO. *Technical workshop on residues of veterinary drugs without ADI-MRL.* Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/008/y5723e/y5723e00.htm>>. Acesso em: 17 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. *Report of the eleventh session of the codex committee on residues of veterinary drugs in foods.* Washington, 1998. Disponível em: <<http://www.fao.org/docrep/meeting/005/x0203e/x0203e00.htm#Contents>>. Acesso em: 17 jan. 2010.

\_\_\_\_\_. *Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA 1956-2007) (First through sixty-eighth meetings)*. Internet Edition. Washington, 2007. Disponível em: <<http://jecfa.ilsa.org/>>. Acesso em: 17 jan. 2010.

FDA/USA. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/ICECI/ComplianceManuals/CompliancePolicyGuidanceManual/ucm074699.htm>>. Acesso em: 9 jan. 2010.

FEEDMACHINERY. Disponível em: <<http://www.feedmachinery.com>>. Acesso em 10 nov. 2009.

FINK, D. W.; STONG, J. D. *Difference of spectrophotometric determination of efrotomycin in feed premixes*. **Analytical Chemistry**, v. 56, n. 13, p. 2339-2341, 1984.

FLOREA, N. F.; NIGHTINGALE, C. H. *Review of the pharmacodynamics of antibiotic use in animal food production*. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 49, n. 2, p. 105-108, 2004.

FOGLESONG, M. A.; LEFEBER, D. S. *Radioimmunoassay for hygromycin-B in feeds*. **Journal of the Association of Analytical Chemists**, v. 65, n. 1, p. 48-51, 1982.

GLIDDON, M. J. et al. *Microbiological assay of avoparcin in animal feeds and premixes: cooperative study*. **Analyst**, v. 117, n. 9, p. 1401-1405, 1992.

GORAS, J. T.; LACOURSE, W. R. *Liquid-Chromatographic determination of sodium salinomycin in feeds, with Post-Column Reaction*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 67, n. 4, p. 701-706, 1984.

GOTO, T. et al. *High-throughput analysis of tetracycline and penicillin antibiotics in animal tissues using electrospray tandem mass spectrometry with selected reaction monitoring transition*. **Journal of Chromatography A**, v. 1100, n. 2, p. 193-199, 2005.

GRADY, J. E.; WILLIAMS, W. L. *Determination of aureomycin in feeds by pad-plate method*. **Antibiotics and Chemotherapy**, v. 3, n. 2, p. 158-164, 1953.

GRIFFIN, Dee. *University of nebraska great plains veterinary educational center*, 2004

HAGEL, R. B. *Liquid-Chromatographic Determination of Lasalocid in Premixes*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 61, n. 5, p. 1070-1073, 1978.



HEBERER, T. et al. Zero tolerances in food and animal feed: are there any scientific alternatives? a European point of view on an international controversy. **Toxicology Letters**, v. 175, n. 1-3, p. 118-135, 2007.

HOLLAND, D. C. et al. *Liquid-Chromatographic Determination of Chlortetracycline Hydrochloride in Ruminant and Poultry Swine Feeds*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 74, n. 5, p. 780-784, 1991.

HONEYVILLE METAL INC. *Square bulk feed bins*. Disponível em: <<http://www.honeyvillemetal.com/categories/82/Storage-Bins>>. Acesso em: 10 nov. 2010.

HUSSEY, R. L. et al. *Liquid-Chromatographic Determination of Narasin in Feed Premixes*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 68, n. 3, p. 417-418, 1985.

JOHANNSEN, F. H. *Analytical methods for feed additives. 2: determination of Ionophor-Antibiotics in feed and food by high-performance liquid-chromatography and postcolumn derivatization*. **Agrobiological Research-Zeitschrift fur Agrarbiologie Agrikulturchemie Okologie**, v. 44, n. 1, p. 79-89, 1991.

KENNEDY, D.G.; BLANCHFLOWER, W.J.; O'DORNAN, B.C. *Development of an ELISA for maduramicin and determination of the depletion kinetics of maduramicin residues in poultry*. **Food Additives and Contaminants**, v. 14, n. 1, p. 27-33, 1997.

KRIVANKOVA, L.; BOCEK, P. *Determination of amprolium in feed stuff by capillary isotachopheresis*. **Electrophoresis**, v. 6, n. 3, p. 143-144, 1985.

LACOURSE, W. R.; DASENBROCK, C. O. *Pulsed electrochemical detection of sulfur-containing antibiotics following high performance liquid chromatography*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 19, n. 1-2, p. 239-252, 1999.

LINK, N.; WEBER, W.; FUSSENEGGER, M. *A novel generic dipstick-based technology for rapid and precise detection of tetracycline, streptogramin and macrolide antibiotics in food samples*. **Journal of Biotechnology**, v. 128, n. 3, p. 668-680, 2007.

LITTLEFIELD, N. A. et al. *Chronic toxicity and carcinogenicity studies of gentian-violet in mice*. **Fundamental and Applied Toxicology**, v. 5, n. 5, p. 902-912, 1985.

\_\_\_\_\_ et al. *Chronic toxicity/carcinogenicity studies of gentian violet in fischer 344 rats: Two-generation exposure*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 27, n. 4, p. 239-247, 1989.

MACY, T. D.; LOH, A. *High pressure liquid-chromatographic determination of monensin in feed premixes*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 66, n. 2, p. 284-286, 1983.

MARKAKIS, P. K. *Microbiological method for determining macrolides in animal feeds in the presence of other drugs by thin-layer chromatography detection*. **Journal of AOAC International**, v. 79, n. 6, p. 1263-1268, 1996.

\_\_\_\_\_. *Determination of tetracyclines in animal feeds in the presence of other drugs by thin-layer chromatography and microbiological method*. **Journal of AOAC International**, v. 79, n. 2, p. 375-379, 1996.

MARTINEZ-KAWAS, A. *Evaluating flushing procedures to prevent drug carryover during medicated feed manufacturing (master degree for grain science and industry)* – **Kansas State University**, Manhattan, Kansas, U.S.A., 2008.

MEGOULAS, N. C.; KOUPPARIS, M. A. *Enhancement of evaporative light scattering detection in high-performance liquid chromatographic determination of neomycin based on highly volatile mobile phase, high-molecular-mass ion-pairing reagents and controlled peak shape*. **Journal of Chromatography A**, v. 1057, n. 1-2, p. 125-131, 2004.

MERCOSUL. Resolução do Grupo do Mercado Comum N° 11/93. **Marco Regulatório para Produtos Veterinários**. Montevideo, 1993. Disponível em: <[http://www.mercosur.int/msweb/Normas/normas\\_web/Resoluciones/PT/GMC\\_RES\\_1993-011\\_PT\\_Marco\\_Regulatorio\\_P\\_Veterin%C3%A1rios.PDF](http://www.mercosur.int/msweb/Normas/normas_web/Resoluciones/PT/GMC_RES_1993-011_PT_Marco_Regulatorio_P_Veterin%C3%A1rios.PDF)>. Acesso em: 23 mai. 2010.

MORTIER, L. et al. *Detection of residues of the coccidiostat diclazuril in poultry tissues by liquid chromatography-tandem mass spectrometry after withdrawal of medicated feed*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n.4, p. 905-11, 2005.

MOTTIER, P. et al. *Determination of the antibiotic chloramphenicol in meat and seafood products by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry*. **Journal of Chromatography A**, v. 994, n. 1-2, p. 75-84, 2003.

MOVERS INDIA PRIVATE LIMITED. *Bucket elevators*. Disponível em: <<http://www.movers-india.com/html/mhp.htm>>. Acesso em: 12 nov. 2010.

MULDER, P. P. J. *Deposition and depletion of the coccidiostats toltrazuril e halofungine in eggs*. **Analytica Chimica Acta**, v. 529, n. 1-2, p. 331-337, 2005.

NESTMANN, E. R.; LYNCH, B. S. *Method for calculating adi-derived guidance values for drug carryover levels in medicated feeds*. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 47, n. 3, p. 232-239, 2007.

O'CONNOR, R. et al. *Transformations air transport, and human impact of arsenic from poultry litter*. **Environmental Forensics**, v. 6, n. 1, p. 83-89, 2005.

OXFORD UNIVERSITY. *Chemical safety information: glossary, the physical and theoretical chemistry laboratory*. Inglaterra, 2008. Disponível em: <[http://msds.chem.ox.ac.uk/glossary/maximum\\_residue\\_limit.html](http://msds.chem.ox.ac.uk/glossary/maximum_residue_limit.html)>. Acesso em: 17 jan. 2010.

PORTAL DO AGRONEGÓCIO. Paraná é líder na produção de frango, diz IBGE. **Portal do Agronegócio**, Viçosa, 2009. Disponível em: <<http://www.portaldoagronegocio.com.br/conteudo.php?id=30642>>. Acesso em: 5 jan. 2010.

PASCAL, C.; GAILLARD C.; MOREAU, M. O. *Identification of nosiheptide in feeds and detection of residues in animal-tissues*. **Journal of the Association of Analytical Chemists**, v. 62, n. 5, p. 976-981, 1979.

PORTER, C. C. *Determination of trace amounts of nicarbazin in chicken feed*. **Journal of The Association of Official Agricultural Chemists**, v. 39, n. 3, p. 860-865, 1956.

POST, D. L. *The precautionary principle and risk assessment in international food safety: how the world trade organization influences standards*. **Risk Analysis**, v. 26, n. 5, p. 1259-1273, 2006.

POUL, J. M.; MIKAELIAN, I. *Toxicity of olaquinox in rats*. **Recueil De Medecine Veterinaire**, v. 170, n. 12, p. 833-839, 1994.

PUGH, D. M. *The EU precautionary bans of animal feed additive antibiotics*. **Toxicology Letters**, v. 128, n. 1-3, p. 35-44, 2002.

RAGHEB, H. S.; BLACK, L. J.; WAISNER, D. L. *Determination of virginiamycin in feeds*. **Journal of the Association of Analytical Chemists**, v. 62, n. 3, p. 671-675, 1979.

RASFF - Rapid Alert System for food and feed. Disponível em: <<https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/portal/>>. Acesso em: 9 fev. 2010.

READNOUR, R. S.; HELTONGROCE, S. L.; DIXON, S. S. *Determination of tilmicosin in swine feeds by liquid chromatography*. **Journal of AOAC International**, v. 80, n. 6, p. 1161-1170, 1997.

REINO UNIDO. National Office of Animal Health. maximum residue limits (MRLs) and the safety of food from animals, 2001 Disponível em:  
<<http://www.noah.co.uk/issues/briefingdoc/09-mrls.htm>>. Acesso em: 17 jan. 2010.

RODRIGUEZ-COMESANA, M.; CANCHO-GRANDE, B.; SIMAL-GANDARA, J. *Screening method for detecting cross-contamination residues of tiamulin in swine feeds*. **Journal of AOAC International**, v. 86, n. 3, p. 449-452, 2003.

ROYBAL, J. E. et al. *Liquid-chromatographic determination of gentian-violet in poultry feed*. **Journal of AOAC International**, v. 75, n. 3, p. 433-437, 1992.

SAAD, B. et al. *Determination of oxolinic acid in feeds and cultured fish using capillary electrophoresis*. **Food Chemistry**, v. 78, n. 3, p. 383-388, 2002.

SCOTT, C. A.; YORDY, D. W.; COLEMAN, M. R. *Determination of avilamycin in poultry feeds by liquid chromatography*. **Journal of AOAC International**, v. 82, n. 3, p. 579-585, 1999.

SHIM, J. S. K.; TOLAN, J. W.; FINK, D. W. *Fluorometric determination of thiazole-containing compounds*. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 69, n. 3, p. 275-279, 1980.

SINDAN. Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal. **Compêndio de produtos veterinários**: pesquisa realizada no Compêndio. Disponível em:<<http://www.sindan.org.br/sd/sindan/index.html>>. Acesso em: 3 fev. 2010.

SINDIRAÇÕES. Sindicato Nacional da Indústria de Alimentação Animal. **Ofício MAPA: Roteiro para Aplicação da IN 65 de 21/11/06**. Notícia de 29 de abril de 2009. Disponível em:  
<[http://www.sindiracoes.org.br/index.php?option=com\\_content&task=view&id=469&Itemid=86](http://www.sindiracoes.org.br/index.php?option=com_content&task=view&id=469&Itemid=86)>. Acesso em: 9 fev. 2010.

\_\_\_\_\_. Sindicato Nacional da Indústria de Alimentação Animal. **Ofício MAPA: Roteiro para Aplicação da IN 65 de 21/11/06**. Disponível em:  
<<http://www.sindiracoes.org.br/images/stories/noticias/oficio%20circular%20011%2009.pdf>> . Acesso em: 9 fev. 2010.

SITU, C.; ELLIOTT, C. T. *Simultaneous and rapid detection of five banned antibiotic growth promoters by immunoassay*. **Analytica Chimica Acta**, v. 529, n. 1-2, p. 89-96, 2005.

SOFOS, J. N. *Challenges do meat safety in the 21<sup>st</sup> century*. **Meat Science**, v. 78, n. 1-2, p. 3-13, 2008.

STAHL, G. L.; KRATZER, D. D. *Microbiological determination of neomycin in feeds and formulated products*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 67, n. 5, p. 863-865, 1984.

TAKANO, N.; NOMURA, K.; ARAKAWA, A. *Microbiological assay of thiopeptin in broiler rations*. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 60, n. 1, p. 206-209, 1977.

VAN DONKERSGOED, J. et al. *Drug residues recovered in feed after various feedlot mixer truck cleanout procedures*. **Journal of Food Protection**. v. 73, n. 1, p. 75-80, 2010.

VIEIRA, Sônia. **Estatística experimental**. 2. ed. São Paulo: Atlas, 1999.

VINCENT, U. et al. *Determination of ionophore coccidiostats in feedingstuffs by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: part I: application to targeted feed*. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. v. 47, n. 4-5, p. 750-757, 2008.

WILLIAMS, C. et al. *Competitive enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of zinc bacitracin in animal feedingstuffs*. **Analyst**, v. 119, n. 3, p. 427-430, 1994.

ZHANG, L. Y. et al. *Determination of apramycin in animal feeds by solid-phase extraction and liquid chromatography with precolumn derivatization and fluorescence detection*. **Journal of AOAC International**, v. 90, n. 4, p. 885-891, 2007.

## OBRAS CONSULTADAS

BRASIL. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa N° 9:** aprova os programas de controle de resíduos em carne (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado do exercício de 2007. Brasília, 4 de abril de 2007a. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 dez. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa N° 10:** aprova os programas de controle de resíduos e contaminantes em carnes (bovina, aves, suína e equina), leite, ovos, mel e pescado para o exercício de 2008. Brasília, 31 de março de 2008. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Instrução Normativa N° 26:** anexo II: informações a serem apresentados no relatório técnico. Brasília, 9 de julho de 2009a. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria N° 1:** aprova os programas de controle de resíduos em carne, leite e pescado para o exercício de 2005. Brasília, 24 de janeiro de 2005a. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria N° 11:** aprova os programas para o controle de resíduos em carne, leite e pescado para o exercício de 2004. Brasília, 2 de fevereiro de 2004a. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria N° 50:** aprova os programas de controle de resíduos em carne (bovina, aves, suína e equina), leite, mel, ovos e pescado do exercício de 2006. Brasília, 3 de março de 2006a. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria N° 78:** aprova os programas para o controle de resíduos em carne, mel, leite e pescado para o exercício de 2003 em conformidade aos anexos da presente Portaria. Brasília, 6 de janeiro de 2003a. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 22 nov. 2009.

\_\_\_\_\_. Ministério da Agricultura. **Portaria N° 396**: estabelece as responsabilidades das unidades da Secretaria de Defesa Agropecuária: SDA, envolvidas no Subprograma de Investigação do Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal: PNCRB. Brasília, 24 de novembro de 2009. Disponível em: <<http://extranet.agricultura.gov.br/sislegis/action/detalhaAto.do?method=consultarLegislacaoFederal>>. Acesso em: 03 dez. 2009.

## APÊNDICES



## APÊNDICE A – Roteiros de Inspeção de BPF aplicado às empresas

### Empresa I

#### Roteiro de Inspeção de BPF (28 a 30 de setembro de 2009).

##### Itens estruturais não conformes

- Área externa com acesso direto às instalações, não comum a outros usos – necessário – acesso comum a unidades residenciais, laticínio e unidade armazenadora de milho;
- Piso da área interna e bom estado de limpeza e conservação – necessário – piso apresenta rachaduras em diversos pontos;
- Paredes e divisórias em bom estado de limpeza e conservação – necessário – paredes e plataformas com acúmulo se sujeira e com aberturas que permitem a entrada de pragas;
- Portas de acesso com superfície lisa, de fácil limpeza e ajustada aos batentes – moegas sem portas e há portas não ajustadas aos batentes;
- Janelas e outras aberturas em bom estado de limpeza e conservação – necessário – constatada janela com rachadura;
- Existência de área isolada para armazenar aditivos melhoradores de desempenho e anticoccidianos ou medicamentos – imprescindível – não há;
- Utensílios de material não contaminante, resistentes à corrosão, de tamanho e forma que permitam a fácil higienização, em bom estado de conservação e em número suficiente e apropriado ao tipo de operação realizada – necessário – recipientes de armazenamento com higiene inapropriada.

##### Itens não conformes relativos aos procedimentos operacionais padrão

- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – a execução dos procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – procedimento não disponível para o operador que a realizava;
- Limpeza /Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – existência de POP descrito que atenda a legislação – imprescindível – POP não atende à legislação;

- Limpeza /Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – execução de procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e registros estão disponíveis – necessário – verificado no POP registro em formulário que não foi apresentado preenchido;
- Limpeza /Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – POP não prevê ações corretivas para eventuais problemas encontrados, entre elas somente treinamento e orientações;
- Limpeza /Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – disponibilidade de produtos de limpeza ou higienização indicados nos procedimentos documentados – necessário – produtos de limpeza em utilização não indicados no POP;
- Limpeza /Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – disponibilidade de utensílios indicados nos procedimentos documentados – necessário – não há área adequada para realização da higienização de utensílios;
- Higiene e saúde do pessoal – existência de atestados médicos na frequência estabelecida – necessário – não prevê a realização periódica de exames parasitológicos dos funcionários;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – execução dos procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – não havia registros de monitoramento realizado;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – potabilidade atestada por meio de laudos laboratoriais periódicos, segundo legislação específica quando utilizado em contato com o produto – imprescindível – não foram apresentados os certificados analíticos que atestem a potabilidade da água;
- Prevenção de contaminação cruzada – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – o POP não faz referência à instrução sobre limpeza de linha de produção;
- Prevenção de contaminação cruzada – execução de procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – controles ainda não aplicados adequadamente, registros de monitoramento não conformes na área de produção e no transporte;
- Prevenção de contaminação cruzada – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – não há ações corretivas previstas para desvios verificados;

- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – existe POP descrito que atende à legislação – necessário – previsão de frequência de manutenção descrita divergente daquela realizada;
- Controle integrado de pragas – são adotadas medidas preventivas para evitar a proliferação de pragas – necessário – o monitoramento não detectou as deficiências de barreiras físicas contra pragas verificadas anteriormente;
- Controle de resíduos e efluentes – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – o POP correspondente é deficiente;
- Controle de resíduos e efluentes – existe área adequada para estocagem de resíduos sólidos – necessário – área inadequada para estocagem de resíduos sólidos.

## **Empresa II**

### **Roteiro de Inspeção de BPF (6 a 9 de abril de 2009)**

#### Itens estruturais não conformes

- Paredes e divisórias com acabamento liso e de fácil higienização – necessário – parede de tijolo aparente que impede higienização adequada;

#### Itens não conformes relativos aos Procedimentos Operacionais Padrão

- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – todas as etapas de produção são monitoradas e registradas – necessário – registro inadequado de pesagem;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – não há critérios especificados para qualificação dos fornecedores;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – os ingredientes são registrados no MAPA – imprescindível – havia produtos utilizados como matéria-prima sem registro no órgão competente;
- Limpeza/higienização de instalações, equipamentos e utensílios – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – ausência de definição no procedimento dos utensílios usados em cada setor e dos produtos de limpeza utilizados;

- Prevenção de contaminação cruzada – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – ausência de matriz de sensibilidade, de sequência de produção definida e de controle de estoque de medicamentos;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – defeito na balança não gerou registro de não conformidade e ação corretiva pertinente.

### **Empresa III**

#### **Roteiro de Inspeção de BPF (24 a 26 de março de 2009)**

##### Itens estruturais não conformes

- Paredes e divisórias – acabamento liso e de fácil higienização – necessário – observada parede sem o revestimento adequado;
- Portas – com superfície lisa, de fácil limpeza e ajustada aos batentes – necessário – observadas portas sem superfície lisa;
- Portas – portas externas mantidas fechadas ou com dispositivos que impeçam a entrada de pragas e pessoas não autorizadas – necessário – observadas portas sem dispositivo que impeçam a entrada de pragas;
- Equipamentos e utensílios – equipamentos da linha de produção compatíveis, em número adequado à atividade e utilizados exclusivamente para os fins que foram autorizados – imprescindível – observado aspirador de pó inadequado;
- Equipamento em bom estado de limpeza e conservação e de fácil higienização – necessário – moega com grelha de madeira;
- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – existe registro dos produtos rejeitados (descarte ou reprocessamento) – necessário – não havia evidências de descarte ou reprocessamento de produtos não conformes.

##### Itens não conformes dos procedimentos operacionais padrão

- Todos os POPs descritos não foram avaliados pelo fato de não estarem na forma prevista pela IN4/2007;

- Qualificação de fornecedores, controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – os registros são feitos em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, à tinta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – registros em meio digital.

## **Empresa IV**

### **Roteiro de inspeção de BPF (21 a 23 setembro de 2009).**

#### Itens não conformes de Instalações, Equipamentos e Utensílios

- Área externa sem focos de contaminação e sem focos de insalubridade – necessário – pistas de rolamento de veículos e pessoas não são pavimentadas;
- Área externa sem objetos em desuso, estranhos ao ambiente ou mantidos em locais não predeterminados – necessário – acúmulo de restos de árvores, peças de metal e entulho no pátio, próximo ao depósito de lenha;
- Área externa sem animais – necessário – visualizadas pegadas de animal pequeno no pátio;
- Piso em bom estado de limpeza e conservação – necessário – piso remendado com chapa de aço em frente à porta de acesso à moega na área de matéria-prima permitindo o acúmulo de sujeira sob a mesma;
- Teto em bom estado de limpeza e conservação – necessário – acúmulo de sujeira;
- Paredes e divisórias sem acúmulo de poeira – necessário – acúmulo de matéria-prima nas paredes na área de pesagem de premix;
- Portas com superfície lisa, de fácil limpeza e ajustada aos batentes – necessário – portas de armazéns composta de tela de metal coberta por lona;
- Portas externas mantidas fechadas ou com dispositivos que impeçam a entrada de pragas e pessoas não autorizadas – necessário – portas dos armazéns não impedem o acesso de pragas;
- Ventilação adequada – necessário – pó em suspensão durante a movimentação de grãos no armazém;
- Janelas das instalações sanitárias e vestiários de funcionários com proteção contra pragas – necessário – ausência de proteção contra pragas no vestiário masculino;

- Instalações com área para recepção e depósito de matérias-primas, ingredientes e embalagens separados das áreas de produção, armazenamento e expedição do produto final – necessário – há instruções que definem a divisão da fábrica em áreas de alto e baixo risco fisicamente separadas e que a área de pré-mistura estaria na área de alto risco, mas na prática situava-se na área de baixo risco;
- Equipamentos em bom estado de limpeza e conservação e de fácil higienização – necessário – moegas de madeira nos armazéns;
- Utensílios armazenados em local apropriado, de forma ordenada e protegidos contra contaminação – necessário – instrução afirma utilização de canecas com cores diferentes por categoria de matéria-prima, mas só havia uma.

#### Itens não conformes relativos aos procedimentos operacionais padrão

- Controle do Processo de Produção, Armazenamento e Expedição – Todas as etapas de produção são monitoradas e registradas – necessário – erros de registros de higienização, ausência de registros físicos, erros de registro de recebimento;
- Controle do Processo de Produção, Armazenamento e Expedição – Produtos armazenados em locais específicos e em condições apropriadas (temperatura, umidade, ausência de luz solar, afastados das paredes, entre outros) – necessário – matérias-primas ensacadas junto à parede e produtos incompatíveis armazenados no mesmo ambiente;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – procedimentos acessíveis e disponíveis para consulta pelos funcionários envolvidos nos respectivos locais de trabalho – necessário – instrução não disponível em setores determinados;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – operações de recepção de matéria-prima ou ingredientes realizadas em local coberto ou em sistema fechado de forma a não permitir ocorrência de contaminação cruzada – imprescindível – na recepção de grãos há local sem cobertura;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – registros feitos em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, à tinta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – deficiência de registros físicos;

- Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – existe POP descrito que atente a legislação – imprescindível – a respectiva instrução não abrange itens importantes a serem higienizados ou frequência adequada para outros itens;
- Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – acessibilidade dos procedimentos – necessário – não disponível no setor de preparação de premixes;
- Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – monitoramento da execução dos procedimentos – necessário – registro de higienização de armazém mostrava conformidade apesar do acúmulo de resíduos sólidos no piso e teto;
- Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – ações corretivas não aplicadas devido à falha no monitoramento;
- Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios – disponibilidade dos produtos de limpeza ou higienização indicados nos procedimentos documentados – necessário – instrução indicando o uso de determinado higienizante, o qual não era utilizado;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – a execução dos procedimentos executada na frequência prevista, monitor treinado e registros disponíveis – necessário – verificada irregularidade de frequência no monitoramento do cloro;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – ações corretivas aplicadas adequadas e registradas – necessário – não previstas ações corretivas para desvios de análises eventualmente encontrados;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – agentes químicos de grau alimentar utilizados na geração de vapor que entra em contato com os produtos são aprovados pelo órgão competente – imprescindível – não apresentados documentos comprobatórios para todos os agentes químicos utilizados;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – registros feitos em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, à caneta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – registros sem assinatura ou inexistentes em meio impresso;
- Prevenção de contaminação cruzada – existência de POP que atenda à legislação – imprescindível – instrução contendo informações divergentes das apresentadas na validação de limpeza de linha (instrução relata dois *flushings* enquanto a validação

recomenda três) e a instrução relativa ao controle de resíduos biológicos e químicos não era componente do manual de BPF;

- Prevenção de contaminação cruzada – procedimentos acessíveis e disponíveis para consulta pelos funcionários envolvidos nos respectivos locais de trabalho – necessário – instrução não disponível na área de preparação de premixes;
- Prevenção de contaminação cruzada – manipulação de aditivos e medicamentos é realizada de forma que evite a contaminação cruzada – imprescindível – a validação de limpeza de linha apresentada não contempla procedimento de limpeza de linha do robô e do funil do robô de carga dos caminhões após a expedição de ração medicada, filtro do exaustor não ajustado ao duto, permitindo a queda de poeira quando desligado;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – execução de procedimentos monitorado na frequência prevista, monitor treinado e registros disponíveis – necessário – detectados problemas de manutenção e higienização que não foram registrados nos formulários específicos;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – Verificação de procedimentos feita na frequência prevista, verificador treinado e registros disponíveis – necessário – erro na atualização e revisão de documentos listados no POP;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – instrumentos identificados e calibrados conforme descrito e registros de calibração disponíveis – necessário – existência de instrumento não discriminado no POP;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – registros feitos em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, à tinta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – há registros não realizados em papel;
- Controle integrado de pragas – execução de procedimentos monitorada na frequência prevista, monitor treinado e registros disponíveis – necessário – monitoramentos recentes não registravam inconformidades observadas pela equipe auditora nas barreiras físicas contra pragas e os registros de monitoramento não preveem ações para controle de aves e insetos;
- Controle integrado de pragas – ações corretivas aplicadas adequadas e registradas – necessário – prejudicado pelo monitoramento não registrar irregularidades observadas;



- Controle integrado de pragas – existência de croqui identificando onde estão os porta iscas e armadilhas – necessário – mapa de iscas não contemplava todas as iscas existentes;
- Controle integrado de pragas – porta iscas e armadilhas identificados – necessário – armadilhas de roedores não identificadas ou revisadas;
- Controle integrado de pragas – adotadas medidas preventivas para evitar proliferação de pragas – necessário – necessário – deficiências de vedação nos armazéns, área de produção e depósito de resíduos orgânicos;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – existe POP que atende a legislação – imprescindível – não prevê o recolhimento de produtos não conformes com relação a produtos com eventual risco potencial;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – execução de procedimentos monitorada na frequência prevista, monitor treinado e registros disponíveis – necessário – o procedimento não prevê modelos de formulários próprios para o registro de inconformidades e ações corretivas pertinentes;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – ações corretivas são aplicadas, adequadas e registradas – observação de registro de produto não conforme fornecido a consumidor sem o registro respectivo de ação corretiva.

## **Empresa V**

### **Roteiro de Inspeção de BPF (9 a 11 de setembro de 2009).**

#### Itens não conformes de Instalações, Equipamentos e Utensílios

- Área Externa – Ausência nas imediações de depósito de lixo, de água estagnada, dentre outros – necessário – acúmulo de água em pontos da área externa;
- Área Interna – paredes e divisórias – em bom estado de limpeza e conservação – necessário – paredes não conformes;
- Área Interna – paredes e divisórias – ausência de acúmulo de poeira – necessário – pontos com considerável acúmulo de poeira;
- Área Interna – portas – portas externas mantidas fechadas ou com dispositivos que impeçam a entrada de pragas e pessoas não autorizadas – necessário – portas com frestas que permitem passagem de pragas;

- Instalações Sanitárias e Vestiários para os Funcionários – iluminação e ventilação adequadas – necessário – banheiro para terceiros sem luz elétrica e sem iluminação natural;
- Instalações Sanitárias e Vestiários para os Funcionários – presença de lixeiras com acionamento não manual – necessário – observadas lixeiras não conformes;
- Instalações – área para recepção e depósito de matéria-prima, ingredientes e embalagem separadas das áreas de produção, armazenamento e expedição de produto final – necessário – área de recepção de matéria-prima a granel no interior da área de produção;

#### Itens não conformes relativos aos procedimentos operacionais padrão

- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – todas as etapas de produção são monitoradas e registradas – necessário – não há registro efetivo das pesagens dos ingredientes dos mixes;
- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – existe registro dos produtos rejeitados (descarte ou reprocesso) – necessário – observada não conformidade em procedimento sem a respectiva ação corretiva e não verificados registros de produtos reprocessados ou descartados;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – ações corretivas previstas na instrução para casos de desvios observados nas matérias-primas não contemplam ações para evitar prejuízo à saúde ou a economia do consumidor através da rejeição ou reprocessamento;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – registros são realizados em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, a tinta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – observados registros realizados em meio eletrônico;
- Higiene e saúde do pessoal – verificação realizada dentro da frequência prevista, o verificador é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – registros em meio eletrônico de ações corretivas que foram adotadas antes da ação de verificação;
- Higiene e saúde do pessoal – existência de atestados médicos na frequência estabelecida – observados registros deficientes de exames periódicos de funcionários;

- Higiene e saúde do pessoal – registros feitos em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, à tinta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – observados registros realizados somente em meio eletrônico;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – agentes químicos de grau alimentar utilizados na geração de vapor que entra em contato com o produto são aprovados pelo órgão competente – imprescindível – observados produtos utilizados para os quais não se comprovou os registros pertinentes;
- Prevenção de contaminação cruzada – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – POP não atende a legislação pois não segue os requisitos descritos na IN 4/2007 para contaminantes físicos, químicos e biológicos em geral, POP não inclui a síntese da validação da descontaminação de linha de produção e necessita de atualizar a descrição do método de avaliação de homogeneidade de mistura;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – execução dos procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – os documentos de registro comprovaram irregularidade na frequência do monitoramento realizado;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – registros de ações paliativas para calibração de um equipamento;
- Controle integrado de pragas – adotadas medidas preventivas para evitar a proliferação de pragas – necessário – observadas deficiências de vedação nas paredes e coberturas que permitem o acesso de pragas e acúmulo de matéria-prima na área externa;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – ações corretivas aplicadas são adequadas e estão registradas – necessário – POP não prevê o recolhimento de rações não conformes.

## **Empresa VI**

### **Roteiro de Inspeção de BPF (24 e 25 de setembro de 2009).**

#### Itens estruturais não conformes

- Paredes e divisórias em bom estado de conservação – necessário – parede danificada na área de produção;

- Portas com superfície lisa, de fácil limpeza e ajustada aos batentes – necessário – portas da moega não se acomodam aos batentes e permitem a comunicação entre meios interno e externo e porta de acesso dos funcionários à produção é constituída de tela metálica;
- Janelas e aberturas com proteção contra pragas – necessário – verificada má vedação entre o esqueleto da tela de separação do meio interno e meio externo com o piso;
- Janelas e aberturas em bom estado de limpeza e conservação – necessário – janelas com acúmulo de sujeira;
- Pisos e Paredes das Instalações Sanitárias e Vestiários para os Funcionários em bom estado de limpeza e conservação, impermeáveis, lisos e laváveis – imprescindível – paredes danificadas;
- Equipamentos e utensílios em bom estado de limpeza e conservação e de fácil higienização – necessário – exaustor da sala de sal, acima da balança, com incrustações e sem tela de proteção contra pragas.

#### Itens não conformes relativos aos Procedimentos Operacionais Padrão

- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – necessário – registro de classificação de matérias-primas e fornecedores não realizado na frequência prevista;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – imprescindível – presença de produto não identificado e sem registro, comprovado ser dextrina em processo de registro no MAPA;
- Limpeza/Higienização de Instalações, Equipamentos e Utensílios – necessário – deficiência no registro da execução de limpeza/higienização na frequência prevista ou ausência de previsão de frequência;
- Higiene e saúde do pessoal – necessário – deficiência no registro de monitoramento periódico do cumprimento dos hábitos higiênicos estabelecidos no manual;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – necessário – não foram apresentados os documentos comprobatórios de que todos os agentes químicos utilizados na caldeira possuam grau alimentar;

- Prevenção de contaminação cruzada – imprescindível – o programa não indicava na instrução pertinente a sequência de produção que deveria ser seguida, conforme grau de sensibilidade;
- Prevenção de contaminação cruzada – imprescindível – na manipulação de aditivos e medicamentos, a sala de medicamentos não possui filtro, o farelo de soja utilizado na limpeza de linha do premix não possui uma identificação adequada, discrepâncias entre o procedimento descrito de validação de limpeza de linha de produção com a realidade do estabelecimento e com a instrução de trabalho respectiva;
- Prevenção de contaminação cruzada – necessário – a empresa não apresentou os registros de dados de produção;
- Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – necessário – certificado de calibração de uma das balanças não apresentado;
- Controle Integrado de Pragas – necessário – deficiência de monitoramento de ações corretivas para insetos e pássaros;
- Controle de resíduos e efluentes – necessário – depósito de resíduos sólidos não possui proteção contra pragas;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – necessário – não há área definida para armazenagem de produto eventualmente devolvido e não há na instrução respectiva previsão sobre a destinação daquele.

A empresa atingiu 84,66 pontos conforme roteiro de avaliação, sendo classificada no Grupo 1 (conforme IN 15/2009).

## **Empresa VII**

### **Roteiro de Inspeção de BPF (26 e 27 de agosto de 2009).**

#### Itens estruturais não conformes

- Instalações, equipamentos e utensílios – área externa sem focos de contaminação e de insalubridade – necessário – pontos de acúmulo de água, irregularidades permitindo o acúmulo de resíduos sólidos;
- Piso da área interna em bom estado de limpeza e conservação – necessário – observadas rachaduras no piso;

- Paredes e divisórias internas de acabamento liso e de fácil higienização – necessário – observadas paredes sem revestimento;
- Paredes e divisórias internas em bom estado de limpeza e conservação – necessário – observadas paredes sem a conservação apropriada;
- Paredes e divisórias internas sem acúmulo de poeira – necessário – observado acúmulo notável em algumas paredes;
- Portas externas mantidas fechadas ou com dispositivos que impeçam a entrada de pragas e pessoas não autorizadas – necessário – falta de ajustamento aos batentes permitindo a entrada de insetos;
- Instalações sanitárias e vestiários para os funcionários com iluminação e ventilação adequadas – necessário – ventilação inadequada na área de secagem de toalhas;
- Lavatórios para área de produção – existência de lavatórios próximos à área de manipulação com água corrente, dotados de torneira com fechamento automático, em localização adequada em relação ao fluxo de produção e serviço e em número suficiente de modo a atender toda a área de produção – necessário – ausência de lavatório junto a portas de acesso à produção.

#### Itens não conformes referentes aos procedimentos operacionais padrão

- Programa de treinamento de funcionários – há evidências que comprovam a eficiência dos treinamentos – necessário – observado funcionário efetuando pesagem de microingredientes sem a utilização adequada de EPI;
- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – todas as etapas da produção são monitoradas e registradas – necessário – há registros de pesagem e de inclusão de ingredientes no misturador não realizados;
- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – todas as etapas de produção são realizadas dentro de condições higiênicas e em locais adequados – necessário – pesagem de microingredientes em local inadequado por excesso de acúmulo de pó por ausência de exaustão adequada;
- Controle do processo de produção, armazenamento e expedição – existe registro dos produtos rejeitados (descarte ou reprocesso) – necessário – não foram apresentados registros da realização de segregação, descarte ou reprocessamento de partidas de ração não conformes;

- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e de embalagens – matérias-primas, ingredientes e embalagens rejeitados (avariados, com prazo de validade vencido, contaminados, entre outros) estão identificados e armazenados em local apropriado, de forma organizada e limpa e separados dos demais – necessário – inexistência de área específica para armazenagem de matéria-prima ou produto acabado em quarentena ou reprovado;
- Limpeza/higienização de instalações, equipamentos e utensílios – procedimentos acessíveis e disponíveis para consulta pelos funcionários envolvidos nos respectivos locais de trabalho – necessário – observados procedimentos de limpeza não disponíveis na pesagem de microingredientes;
- Higiene e saúde do pessoal – equipamentos de proteção individual utilizados corretamente e encontrados em boas condições de higiene e limpeza – necessário – operação de pesagem realizada sem utilização de luva;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – ações corretivas aplicadas adequadas e registradas – necessário – registros de análises de causa não apresentadas para amostras fora de padrão e consequentes ações corretivas adotadas;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – Potabilidade da água atestada por meio de laudos laboratoriais periódicos, segundo legislação específica quando utilizado em contato com o produto – imprescindível – as análises físico-químicas dos parâmetros previstos na Portaria 518/MS não foram realizadas na frequência prevista no POP;
- Prevenção da contaminação cruzada – procedimentos acessíveis e disponíveis para consulta pelos funcionários envolvidos nos respectivos locais de trabalho – necessário – POP não disponível na pesagem de microingredientes;
- Controle integrado de pragas – adotadas medidas preventivas para evitar a proliferação de pragas – necessário – observadas deficiências na vedação para evitar o acesso de pragas;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – o POP prevê que produtos com potencial de risco ao consumidor sejam recolhidos na distribuição, mas não no consumidor final;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – ações corretivas aplicadas são adequadas e registradas – necessário – constatado desvio nas garantias mínimas de produto e não foram apresentados registros de medidas corretivas previstas no POP.

## **Empresa VIII**

### **Roteiro de Inspeção de BPF (22 a 24 de fevereiro de 2010).**

#### Itens estruturais não conformes

- Instalações, equipamentos e utensílios – área externa – ausência de objetos em desuso ou não mantidos em local predeterminado ou estranhos ao ambiente – necessário – acúmulo de entulhos;
- Instalações, equipamentos e utensílios – área externa – ausência nas imediações de depósito de lixo, de água estagnada, dentre outros – necessário – piso do pátio irregular, permitindo o acúmulo de água e farelo acumulado próximo a porta de expedição de ensacados;
- Instalações, equipamentos e utensílios – piso da área interna – em bom estado de limpeza e conservação – necessário – piso e escadas da área de produção com buracos e rachaduras em vários pontos;
- Instalações, equipamentos e utensílios – teto – em bom estado de limpeza e conservação – orifícios e telhas soltando na moega de recepção de farelo;
- Instalações, equipamentos e utensílios – paredes e divisórias – em bom estado de limpeza e conservação – necessário – parede soltando revestimento com risco de queda de fragmentos na moega de milho;
- Instalações, equipamentos e utensílios – portas – com superfície lisa, de fácil limpeza e ajustada aos batentes – necessário – portas diversas com frestas que permitem o acesso de pragas;
- Instalações, equipamentos e utensílios – portas – portas externas mantidas fechadas ou com dispositivos que impeçam a entrada de pragas e pessoas não autorizadas – necessário – porta da área de expedição deixada aberta durante o carregamento de caminhões;
- Instalações, equipamentos e utensílios – janelas e outras aberturas – de material que permite fácil limpeza e ajustada aos batentes – necessário – observada fresta em janela que permite o acesso de pragas;
- Instalações, equipamentos e utensílios – janelas e outras aberturas – em bom estado de limpeza e conservação – necessário – observada janela com vidro quebrado na área de matérias-primas;



- Instalações, equipamentos e utensílios – instalações sanitárias e vestiários para os funcionários – portas mantidas fechadas – necessário – porta observada aberta em mais de um momento;
- Instalações, equipamentos e utensílios – instalações sanitárias e vestiários para os funcionários – presença de lixeiras com tampa e acionamento não manual – lixeira no vestuário feminino possuía lixeira com tampa de acionamento manual;
- Instalações, equipamentos e utensílios – equipamentos e utensílios – equipamentos em bom estado de limpeza e conservação e de fácil higienização – necessário – grade das moegas de recepção de milho e farelos constituídas de madeira, lonas de saída dos silos de ração deterioradas e acúmulo de sujidades em alguns equipamentos e instalações;
- Instalações, equipamentos e utensílios – equipamentos e utensílios – utensílios de material não contaminante, resistentes à corrosão, de tamanho e forma que permitam fácil higienização, em bom estado de conservação e em número suficiente e apropriado ao tipo de operação realizada – necessário – utensílios em madeira utilizados na moega de recebimento de milho;
- Instalações, equipamentos e utensílios – equipamentos e utensílios – utensílios armazenados em local apropriado, de forma ordenada e protegidos contra contaminação – necessário – utensílios apoiados sobre o piso na moega de recebimento de farelo de soja e utensílios (facas) da área de premix sem dispositivo protetor que o impeça de cair na moega;
- Controle do Processo de Produção, Armazenamento e Expedição – todas as etapas da produção são monitoradas e registradas – necessário – não é feito o registro do verdadeiramente pesado na pesagem de ingredientes das rações;
- Controle do Processo de Produção, Armazenamento e Expedição – produto armazenado em local específico e em condições apropriadas (temperatura, umidade, ausência de luz solar, afastados das paredes, entre outros) – necessário – matérias-primas apoiadas no pátio e diretamente sobre o piso e, na armazenagem de matéria-prima constatados produtos armazenados junto à parede;
- Controle do Processo de Produção, Armazenamento e Expedição – empresa faz análise laboratorial periódica para controle da qualidade dos produtos acabados – necessário – empresa não realiza análises físico-químicas de todos os nutrientes para os quais estabelece níveis de garantia mínima em seus produtos e foram apresentados

laudos de análises cujos resultados divergiam das garantias mínimas mas não houve ações corretivas voltadas para estes desvios.

Itens não conformes referentes aos procedimentos operacionais padrão

- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – O programa de qualificação de matérias-primas e fornecedores não cita os critérios de aceitação das matérias-primas e fornecedores nem mesmo cita documentos que os contenham;
- Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas, ingredientes e embalagens – A execução dos procedimentos é monitorada na frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – durante o monitoramento do recebimento de determinada matéria-prima para a qual havia parâmetro de aceitação, não foram avaliados os parâmetros especificados;
- Limpeza/Higienização de Instalações, Equipamentos e Utensílios – Existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – O POP 2 não prevê a periodicidade de desmontagem e limpeza ou substituição dos filtros de manga do equipamento de produção de premix e do filtro da capela de pesagem de produtos veterinários e melhoradores de desempenho e não há formulários para o monitoramento e verificação destes procedimentos;
- Limpeza/Higienização de Instalações, Equipamentos e Utensílios – A execução dos procedimentos é monitorada na frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – o monitoramento da empresa não identificou as não conformidades identificadas pela equipe auditora de falta de higienização das instalações;
- Potabilidade da água e higienização do reservatório – Existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – o POP não informa os pontos de coleta de amostra de água para análise e não são feitas análises de cloro residual na água utilizada;
- Prevenção de contaminação cruzada – Existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – O POP não inclui a descrição dos procedimentos de prevenção de contaminações físicas (fragmentos de metais, madeira e outros objetos estranhos),

- quais os mecanismos existentes de prevenção, a periodicidade do monitoramento dos dispositivos de retenção destes elementos e os procedimentos possíveis de verificação;
- Prevenção de contaminação cruzada – Existe controle de sequência da elaboração dos produtos visando evitar contaminação – necessário – os formulários para registro da realização dos procedimentos de limpeza da linha de produção de premixes e da linha de produção de rações somente contempla o registro da realização destas limpezas, quando para melhor configurar o controle da prevenção de contaminação cruzada, deveria contemplar o registro do sequenciamento de produção ou limpeza realizada em cada uma daquelas linhas e a validação de limpeza de linha proposta não previu a produção de um alimento para categoria não sensível depois da produção de alimento com medicamento e antes da produção de alimento para animal de terminação (categoria sensível);
  - Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos – existe POP descrito que atende à legislação – imprescindível – O programa não prevê a aferição periódica das balanças através da utilização de peso padrão e o programa não descreve o procedimento adotado de conferência de pesagem dos produtos ensacados;
  - Controle integrado de pragas – A execução dos procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – o monitor que avalia a integridade das barreiras físicas contra pragas não registrou os furos nas telas observados pela verificadora e são utilizados modelos de documentos diferentes daqueles previstos nos programas para realização do monitoramento de controle de pragas;
  - Controle integrado de pragas – As ações corretivas aplicadas são adequadas e estão registradas – necessário – A empresa terceirizada contratada não registrou as ações corretivas para os desvios encontrados durante o monitoramento do controle de roedores;
  - Controle integrado de pragas – São adotadas medidas preventivas para evitar a proliferação das pragas – necessário – há diversos pontos onde há falha na instalação de barreiras físicas contra pragas;
  - Controle de resíduos e efluentes – Existe área adequada para estocagem de resíduos sólidos – necessário – área externa de armazenagem de resíduos sem barreira que impeça o acesso de pragas;

- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – a execução dos procedimentos é monitorada dentro da frequência prevista, o monitor é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – os exercícios de rastreabilidade propostos pela equipe auditora, um sendo iniciado no produtor buscando identificar o lote entregue ao mesmo e outro iniciando numa matéria-prima buscando identificar qual lotes de produtos acabado ela compôs não foram finalizados a contento e a forma de registro das limpezas de linha de premix não permitiu correlacionar inequivocamente as limpezas de linha com o sequenciamento de produção conforme matriz de sensibilidade proposta para os alimentos elaborados;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – as ações corretivas aplicadas são adequadas e estão registradas – necessário – não foram apresentadas ações corretivas para não conformidades apontadas pelos auditores;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – a verificação é feita dentro da frequência prevista, o verificador é treinado e os registros estão disponíveis – necessário – não foram apresentados registros de que os verificadores tenham identificado os problemas apontados pela equipe auditora para o programa;
- Rastreabilidade e recolhimento de produtos – os registros são feitos em formulários próprios, sem rasuras, íntegros, à tinta, datados e assinados, arquivados e disponíveis para consulta – necessário – não foi apresentado um formulário que correlacionasse adequadamente o recebedor dos produtos acabados e os lotes que os mesmos receberam.

**ANEXOS**

## **ANEXO A – Instrução Normativa N° 4, de 23 de fevereiro de 2007**

### **INSTRUÇÃO NORMATIVA N° 04, DE 23 DE FEVEREIRO DE 2007.**

**O MINISTRO DE ESTADO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO**, no uso da atribuição que lhe confere o art. 2º, do Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006, tendo em vista o disposto na Lei nº 6.198, de 26 de dezembro de 1974, e no seu Decreto regulamentador nº 76.986, de 6 de janeiro de 1976, e o que consta do Processo nº 21000.012692/2006-11, resolve:

Art. 1º Aprovar o REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE AS CONDIÇÕES HIGIÊNICO-SANITÁRIAS E DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA ESTABELECIMENTOS FABRICANTES DE PRODUTOS DESTINADOS À ALIMENTAÇÃO ANIMAL e o ROTEIRO DE INSPEÇÃO, constantes dos anexos.

Art. 2º Estabelecer o prazo de até 365 (trezentos e sessenta e cinco) dias, após a publicação desta Instrução Normativa, para a entrega do Plano de Implementação das Boas Práticas de Fabricação, incluindo o manual, pelos estabelecimentos fabricantes e fracionadores de alimentos para animais.

Art. 3º Estabelecer o prazo de até 545 (quinhentos e quarenta e cinco) dias, após a publicação desta Instrução Normativa, para que os estabelecimentos fabricantes e fracionadores de alimentos para animais atendam às especificações contidas no Regulamento Técnico e Roteiro de Inspeção.

Art. 4º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Instrução Normativa SARC nº 01, de 13 de fevereiro de 2003.

LUÍS CARLOS GUEDES PINTO

#### ANEXO I

### **REGULAMENTO TÉCNICO SOBRE AS CONDIÇÕES HIGIÊNICO-SANITÁRIAS E DE BOAS PRÁTICAS DE FABRICAÇÃO PARA ESTABELECIMENTOS FABRICANTES DE PRODUTOS DESTINADOS À ALIMENTAÇÃO ANIMAL**

#### **1. OBJETIVO**

Definir os procedimentos básicos de higiene e de boas práticas de fabricação para alimentos fabricados e industrializados para o consumo dos animais.

#### **2. ÂMBITO DE APLICAÇÃO**

Aplica-se a todo estabelecimento fabricante ou fracionador de produtos destinados à alimentação animal. Destina-se ainda aos fiscais federais agropecuários no exercício das ações de inspeção e fiscalização destes estabelecimentos, bem como para servir de guia às empresas do setor na elaboração e implementação do Manual de Boas Práticas de Fabricação com as informações necessárias à segurança e adequação dos alimentos para animais.

O cumprimento dos requisitos gerais deste Regulamento não exclui o cumprimento de outros regulamentos específicos em vigor ou que venham a ser publicados.

#### **3. DEFINIÇÕES**

Para efeito deste Regulamento, são definidos:

3.1. Boas Práticas de Fabricação - BPF: procedimentos higiênicos, sanitários e operacionais aplicados em todo o fluxo de produção, desde a obtenção dos ingredientes e matérias-primas até a distribuição do produto final, com o objetivo de garantir a qualidade, conformidade e segurança dos produtos destinados à alimentação animal.

3.2. Contaminação: presença de substâncias ou agentes estranhos de origem biológica, química ou física que sejam considerados nocivos para saúde dos animais.

3.3. Contaminação cruzada: contaminação de produto destinado à alimentação animal com outro produto, durante o processo de produção ou contaminação gerada pelo contato indevido de ingrediente, insumo, superfície, ambiente, pessoas ou produtos contaminados, que possam afetar a inocuidade do produto.

- 3.4. Controle da qualidade: conjunto de procedimentos que envolvem programação, coordenação e execução com o objetivo de verificar e assegurar a conformidade da matéria-prima, do ingrediente, do rótulo e da embalagem, do produto intermediário e do produto acabado com as especificações estabelecidas.
- 3.5. Desinfecção: é a redução, por meio de agentes químicos ou métodos físicos adequados, do número de microrganismos no ambiente, instalações, maquinários e utensílios, a um nível que não origine contaminação do produto que será elaborado.
- 3.6. Higienização: limpeza e desinfecção.
- 3.7. Limpeza: remoção de qualquer tipo de resíduo indesejável.
- 3.8. Lote: produto obtido em um ciclo de fabricação, sob as mesmas condições e tendo como característica a homogeneidade.
- 3.9. Matéria-prima: toda substância que, para ser utilizada como ingrediente, necessita ser submetida a tratamento ou transformação de natureza física, química ou biológica.
- 3.10. Material de embalagem: qualquer material, inclusive material impresso, empregado no processo de embalagem de determinado produto. Os materiais de embalagem podem ser primários ou secundários, de acordo com a existência ou não de contato direto com o produto.
- 3.11. Pragas: insetos e todos os animais, tais como gatos e pássaros, capazes de contaminar direta ou indiretamente os alimentos.
- 3.12. Procedimento(s) Operacional(is) Padrão(ões) - POP: é a descrição pormenorizada e objetiva de instruções, técnicas e operações rotineiras a serem utilizadas pelos fabricantes de produtos destinados à alimentação animal, visando à proteção, à garantia de preservação da qualidade e da inocuidade das matérias-primas e produto final e a segurança dos manipuladores.
- 3.13. Produtos com medicamento: rações, suplementos, premixes, núcleos ou concentrados que contenham produto de uso veterinário, para emprego em animal de produção.
- 3.14. Produtos destinados à alimentação animal: substância ou mistura de substâncias, elaborada, semi-elaborada ou bruta que se emprega na alimentação de animais.

#### 4. REQUISITOS HIGIÊNICO-SANITÁRIOS DAS INSTALAÇÕES, EQUIPAMENTOS E UTENSÍLIOS

##### 4.1. Localização:

4.1.1. Os estabelecimentos devem estar situados em zonas isentas de odores indesejáveis e contaminantes. Fora de área de riscos de inundações e alojamento de pragas. Longe de outras atividades industriais que possam prejudicar a qualidade dos alimentos para animais, a não ser que haja medidas de controle e segurança que evitem os riscos de contaminação.

4.1.2. Na localização dos estabelecimentos, é imprescindível a observação de medidas de controle e segurança que evitem riscos de contaminação dos produtos, das pessoas e do meio ambiente.

4.2. As vias de trânsito interno devem ter superfície compactada e resistente ao trânsito sobre rodas, com escoamento adequado, que permita sua limpeza e evite a formação de poeira.

##### 4.3. Instalações:

4.3.1. Devem ser de construção sólida e sanitariamente adequada. Todos os materiais usados na construção e na manutenção não devem apresentar risco ao produto final. Os edifícios devem ser construídos de maneira que permita o controle eficiente de pragas, de contaminantes ambientais e de outros fatores que possam causar algum dano ao produto.

4.3.2. A empresa deve dispor de espaço adequado para produção, armazenamento de ingredientes, sacaria vazia e produtos acabados obedecendo ao fluxograma de forma a possibilitar a separação entre área de produção e área de armazenamento de produto acabado e evitar as operações suscetíveis de causar contaminação cruzada.

4.3.3. No caso do estabelecimento fabricante de produtos com medicamentos, este deve possuir área específica em local separado, identificado, com acesso restrito e controle de temperatura e umidade, para o armazenamento dos medicamentos.

4.3.4. Devem ser previstos locais específicos, fora da área de produção, para produtos devolvidos ou recolhidos, materiais tóxicos, materiais de laboratório, explosivos ou inflamáveis.

4.3.5. As instalações e equipamentos devem estar dispostos de forma a permitir limpeza adequada.

4.3.6. Devem ser projetados de forma a permitir a separação, por áreas, setores ou outros meios eficazes, de forma a evitar as operações suscetíveis de causar contaminação cruzada.

4.3.7. Devem ser projetados de maneira a possibilitar fluxo unidirecional de operações para que as mesmas possam ser realizadas nas condições higiênicas, desde a chegada das matérias-primas até a expedição do produto final.

4.3.8. Nas áreas de processamento de alimentos, os pisos devem ser de material resistente ao trânsito e ao impacto, de fácil drenagem, limpeza ou higienização e, quando necessário, possuir declive em direção aos drenos. Na área de produção, devem ser evitados os ralos e quando absolutamente imprescindíveis devem ser do tipo sifão ou similar, dotados de fechamento e não permitindo a formação de poças. Da mesma forma, as

canaletas, quando absolutamente indispensáveis, devem ser lisas com declive para o sifão ou similar. Nas áreas onde se armazenem ou manipulem produtos úmidos, os pisos devem ser impermeáveis e laváveis.

4.3.9. As paredes e divisórias devem ser lisas, sem frestas ou rachaduras, de fácil limpeza ou higienização. Nas áreas onde se armazenem ou manipulem produtos úmidos, as paredes e divisórias também devem ser impermeáveis e laváveis.

4.3.10. O teto e as instalações aéreas devem ser construídos ou revestidos de modo que impeçam o acúmulo de sujeira e que reduzam ao mínimo a condensação e a formação de mofo. Devem ainda ser de fácil limpeza.

4.3.11. As janelas, portas e outras aberturas devem evitar o acúmulo de sujeira e serem de fácil limpeza. As que se comunicam com o exterior devem ser providas de proteção contra pragas. As proteções devem ser de fácil limpeza e boa conservação.

4.3.12. As escadas, elevadores de serviço, monta-cargas e estruturas auxiliares, como plataformas, escadas de mão e rampas devem estar localizados e construídos de modo a não serem fontes de contaminação.

4.3.13. Nas áreas de elaboração dos produtos, todas as estruturas e acessórios suspensos devem ser instalados de forma que não dificultem as operações de limpeza e de maneira a evitar a contaminação direta ou indireta das matérias-primas, dos produtos e das embalagens.

4.3.14. Os refeitórios devem estar completamente separados dos locais de manipulação dos produtos e não devem ter acesso direto e nem comunicação direta com estes locais.

4.3.15. Os estabelecimentos devem dispor de vestiários e banheiros em número suficiente, separados por sexo, bem iluminados e ventilados, de acordo com a legislação, convenientemente situados, sem comunicação direta com o local onde são processados os produtos destinados à alimentação animal e devem permitir o escoamento sanitário das águas residuais. Os lavabos devem estar providos de elementos adequados, tais como sabão líquido, detergente, desinfetante para lavagem das mãos e de meios higiênicos para sua secagem. Os vestiários e banheiros devem ser mantidos limpos.

4.3.16. As instalações para lavagem das mãos nas áreas de produção, quando a natureza das operações assim o exigir, devem estar convenientemente localizadas, serem adequadas e providas de tubulações devidamente sifonadas que transportem as águas residuais até o local de deságue.

4.3.17. Todos os locais destinados à lavagem das mãos devem conter avisos sobre os procedimentos para a correta lavagem ou higienização das mãos.

4.3.18. A instalação para limpeza e desinfecção dos utensílios e equipamentos de trabalho, quando necessária, deve ser específica para a atividade.

4.3.19. O estabelecimento deve dispor de abastecimento, armazenamento e distribuição de água suficientes para as operações propostas.

4.3.20. Os estabelecimentos devem dispor de um sistema eficaz de tratamento e eliminação de águas residuais, aprovado pelo órgão ambiental competente.

4.3.21. Os estabelecimentos devem ter iluminação natural ou artificial, que possibilitem a realização das atividades. As fontes de luz artificial devem estar protegidas, exceto nas áreas onde não haja presença de produtos expostos, abertos ou não protegidos, destinados à alimentação animal. As instalações elétricas devem ser embutidas ou exteriores e, neste caso, estarem perfeitamente revestidas por tubulações isolantes e presas a paredes e tetos, de maneira a dificultar a deposição de resíduos de qualquer natureza.

4.3.22. O estabelecimento deve dispor de ventilação adequada de forma a evitar o calor excessivo, a condensação de vapor e o acúmulo de poeira, com a finalidade de eliminar o ar contaminado. No caso de utilização de ventilação forçada, a direção da corrente de ar deve seguir o fluxo contrário da produção. As aberturas de ventilação devem ser providas de sistemas de proteção para evitar a entrada de pragas e agentes contaminantes.

4.3.23. O local destinado para lixo e resíduos não aproveitáveis deve ser isolado da área de produção, de fácil acesso, devidamente identificado, construído de modo a impedir o ingresso de pragas e evitar a contaminação de matérias-primas e produtos acabados.

4.3.24. Os produtos resultantes de devolução, recolhimento ou apreensão devem ser identificados e colocados em setor separado, pelo período mínimo suficiente para sua destinação final, devendo ser mantidos em condições tais que evitem sua deterioração e sua contaminação.

4.3.25. As vias de acesso e os pátios devem ser mantidos livres de entulhos, lixo, ou qualquer material que propicie o estabelecimento e desenvolvimento de pragas.

4.4. Equipamentos e utensílios:

4.4.1. Todo equipamento e utensílio utilizado nos locais de processamento, que entre em contato direto ou indireto com o alimento, deve ser confeccionado em material atóxico, que não lhe transmita odores e sabores, resistente à corrosão e capaz de suportar repetidas operações de limpeza e desinfecção. As superfícies devem ser lisas, sem frestas e outras imperfeições que possam servir de fonte de contaminação e comprometer a higiene. O uso de madeira só será permitido para paletes e estrados ou para o armazenamento de sal comum, desde que não constitua fonte de contaminação e esteja em bom estado de limpeza e de conservação.



4.4.2. Todos os equipamentos e utensílios devem ser desenhados, construídos e instalados de modo a permitir uma fácil e completa limpeza, desinfecção e lubrificação; além disso, devem ser utilizados exclusivamente para os fins a que foram projetados.

4.4.3. Os equipamentos e utensílios devem ser mantidos em bom estado de conservação e funcionamento.

4.5. Limpeza, desinfecção e lubrificação:

4.5.1. Todos os produtos de limpeza e desinfecção e lubrificação devem ser registrados pelo órgão competente, identificados e guardados em local específico, fora das áreas de processamento dos alimentos. Os lubrificantes que entram em contato direto ou indireto com os produtos destinados à alimentação animal devem ser grau alimentício.

4.5.2. Com a finalidade de impedir a contaminação dos produtos destinados à alimentação animal, toda área de processamento, equipamentos e utensílios devem ser limpos com a frequência necessária e desinfetados sempre que as circunstâncias assim o exigirem.

4.5.3. Devem ser tomadas medidas para impedir a contaminação dos alimentos quando as áreas, os equipamentos e os utensílios forem lubrificados, limpos e desinfetados com água, detergentes, desinfetantes, lubrificantes ou soluções destes. Os resíduos desses agentes, que permaneçam em superfície suscetível de entrar em contato com alimento, devem ser eliminados, mediante um enxágue cuidadoso com água potável antes que os equipamentos ou utensílios voltem a ser utilizados.

4.5.4. O estabelecimento deve assegurar sua limpeza e desinfecção por meio de programa específico. Os funcionários devem ser capacitados para execução dos procedimentos de limpeza e terem pleno conhecimento dos perigos e riscos da contaminação.

4.5.5. O lixo deve ser manipulado e removido de maneira que se evite a contaminação dos produtos destinados à alimentação animal e da água.

4.5.6. A entrada de animais nas áreas internas e externas dentro do perímetro do estabelecimento deve ser impedida.

4.5.7. O programa de controle das pragas deve ser eficaz e aplicado de forma contínua. Os estabelecimentos e as áreas circundantes devem sofrer inspeção periódica com vistas a manter as pragas sob controle.

4.5.8. Os pesticidas solventes e outras substâncias tóxicas devem estar devidamente registrados no órgão competente e rotulados com informações sobre sua toxicidade e emprego. Estes produtos devem ser armazenados em áreas específicas, e só devem ser distribuídos ou manipulados por pessoal autorizado e devidamente capacitado.

4.5.9. As roupas e os objetos pessoais devem ser guardados em áreas específicas.

## 5. REQUISITOS HIGIÊNICO-SANITÁRIOS DO PESSOAL

5.1. A direção do estabelecimento deverá garantir que todos os funcionários recebam treinamento relativo à higiene pessoal e aspectos higiênico-sanitários para processamento dos produtos destinados à alimentação animal mediante um plano de integração de novos funcionários e de treinamento contínuo.

5.2. Toda pessoa que trabalhe na área industrial deve usar uniforme adequado, sendo este de uso exclusivo para o serviço.

5.3. Nas áreas de manipulação de alimentos, deve ser proibido todo ato que possa originar contaminação dos produtos, como comer, fumar, tossir ou outras práticas anti-higiênicas.

5.4. Todos os funcionários que mantêm contato com produtos destinados à alimentação animal devem submeter-se a exames médicos e laboratoriais pertinentes, de modo a avaliar a sua condição de saúde antes do início de sua atividade e repetidos, no mínimo, anualmente enquanto permanecerem na atividade. Havendo constatação ou suspeita de que o funcionário apresente alguma doença ou lesão, que possa resultar em contaminação do produto, ele deverá ser afastado da área de processamento de alimentos.

5.5. O emprego de equipamentos de proteção individual na manipulação de alimentos, como: luvas, máscaras, tampões, aventais e outros, devem obedecer às perfeitas condições de higiene e limpeza destes. No caso de luvas, o seu uso não exime o manipulador da obrigação de lavar as mãos cuidadosamente.

5.6. Os visitantes devem cumprir todas as disposições referentes ao uso de uniformes e higiene pessoal estabelecidas para os funcionários.

## 6. REQUISITOS HIGIÊNICO-SANITÁRIOS DA PRODUÇÃO

6.1. Requisitos aplicáveis aos ingredientes e matérias-primas:

6.1.1. Todos os ingredientes empregados na produção de alimentos para animais devem estar registrados no órgão competente do MAPA, salvo aqueles dispensados de registro em legislação específica.

6.1.2. O estabelecimento não deve aceitar nenhuma matéria-prima ou ingrediente que contenha parasitas, microrganismos, substâncias tóxicas ou estranhas, que não possam ser reduzidas a níveis aceitáveis na industrialização. O produto final deve atender os padrões de identidade e qualidade específicos.

6.1.3. O estabelecimento deve garantir a origem, qualidade e inocuidade da matéria-prima, ingrediente e embalagem.

## 6.2. Prevenção da contaminação cruzada:

6.2.1. Devem ser tomadas medidas eficazes para evitar a contaminação por contato direto e indireto em todas as etapas do processo e fluxo de produção, considerando instalações, equipamentos, pessoal, utensílios, uniformes e embalagens.

6.2.2. Deve ser estabelecida uma sequência fixa para o processo de fabricação dos diferentes produtos considerando o emprego de ingredientes de origem animal, aditivos, produtos veterinários e a sensibilidade das diferentes espécies e categorias.

6.2.3. Considerando o sequenciamento da produção conforme subitem 6.2.2, o estabelecimento deverá empregar procedimentos de limpeza dos equipamentos que garantam a inocuidade do produto. O material utilizado nesta operação deverá ser identificado e armazenado em local próprio. Estes procedimentos deverão ser validados e verificados periodicamente.

6.2.4. Nos casos em que exista risco elevado para a inocuidade dos produtos destinados à alimentação animal, vinculados à contaminação cruzada, e se considere que a utilização dos métodos de limpeza não são eficientes, deve-se utilizar linhas de produção, de transporte, de estocagem e de entrega separadas.

6.2.5. As diferentes matérias-primas e os produtos acabados devem ser identificados e armazenados em separado.

## 6.3. Uso da água:

6.3.1. É imprescindível um controle da potabilidade da água, quando esta entra em contato na elaboração dos produtos ou para a produção de vapor e gelo.

6.3.2. A água não potável utilizada para produção de vapor, que não entre em contato com os produtos destinados à alimentação animal, a utilizada para apagar incêndios e outros propósitos, deve ser transportada por tubulações completamente separadas e identificadas, sem que haja conexão com as tubulações que conduzem água potável.

## 6.4. Produção:

6.4.1. A empresa deve dispor de programa de treinamento dos funcionários contemplando o cronograma dos treinamentos, o conteúdo programático com carga horária, qualificação dos instrutores, plano de avaliação de eficácia do treinamento entre outros.

6.4.2. Os funcionários devem estar treinados e capacitados em boas práticas de fabricação para trabalhar, e supervisionados por pessoal qualificado.

6.4.3. Todas as etapas do processo de fabricação devem ser contínuas, sem acúmulos de materiais, matérias-primas ou produtos e realizadas de forma a garantir a inocuidade e integridade do produto final.

## 6.5. Embalagem:

6.5.1. Todo material deve ser apropriado para o produto a que se destina e para as condições previstas de armazenamento, devendo também ser seguro e conferir proteção contra a contaminação. A embalagem deve ser armazenada em condições higiênico-sanitárias, em áreas específicas para este fim.

6.5.2. As embalagens devem ser de primeiro uso e íntegras, salvo as autorizadas pelo MAPA em conformidade com a legislação específica. Na área de envase, devem ficar apenas as embalagens necessárias para uso imediato.

## 6.6. Controle da qualidade:

6.6.1. Os responsáveis pela qualidade devem ter treinamento e conhecimento suficientes sobre as boas práticas de fabricação, para poder identificar os perigos relacionados à inocuidade e qualidade dos produtos destinados à alimentação animal e estabelecer os processos de controle.

## 6.7. Documentação e registro:

6.7.1. A empresa deve estabelecer procedimentos para elaboração, emissão, circulação e controle da documentação.

6.7.2. Devem ser mantidos registros de todos os controles realizados em todas as etapas do processamento, desde a chegada da matéria-prima até a expedição do produto acabado.

## 6.8. Armazenamento, conservação e transporte:

6.8.1. As matérias-primas, ingredientes e os produtos acabados devem ser armazenados e transportados devidamente rotulados com todas as informações obrigatórias e em condições que garantam a integridade das embalagens.

6.8.2. As matérias-primas, ingredientes e os produtos acabados devem ser conservados de forma a garantir a sua inocuidade e integridade, sempre respeitando a temperatura e umidade adequadas para conservação e a data de validade.

6.8.3. Os veículos utilizados no transporte devem estar limpos e serem projetados e construídos de forma a manter a integridade das embalagens e dos produtos destinados à alimentação animal. Os veículos de transporte devem realizar as operações de carga e descarga em locais apropriados, cobertos e fora da área de produção e armazenamento.

## 7. PROCEDIMENTOS OPERACIONAIS PADRÕES (POP)

7.1. Devem ser implementados POP contemplando no mínimo os seguintes itens:

- a) Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas e de embalagens;

- b) Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios;
- c) Higiene e saúde do pessoal;
- d) Potabilidade da água e higienização de reservatório;
- e) Prevenção de contaminação cruzada;
- f) Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos;
- g) Controle integrado de pragas;
- h) Controle de resíduos e efluentes;
- i) Programa de rastreabilidade e recolhimento de produtos (*Recall*);

7.2. Todos os POP devem ser aprovados, datados e assinados pela direção da empresa e pelo responsável pelo controle da qualidade. Os POP devem descrever os materiais e os equipamentos necessários para a realização das operações, a metodologia, a frequência, o monitoramento, a verificação, as ações corretivas e o registro, bem como os responsáveis pelas execuções. As ações corretivas devem contemplar o produto, a restauração das condições sanitárias e as medidas preventivas.

7.3. Os funcionários, os monitores e os verificadores devem estar devidamente treinados para execução dos POP.

7.4. Os POP devem ser apresentados como anexo do manual de procedimentos de Boas Práticas de Fabricação do estabelecimento e acessíveis aos responsáveis pela execução das operações e às autoridades competentes.

7.5. Os POP referentes à qualificação de fornecedores, de matérias-primas e de embalagens devem especificar os critérios utilizados e os procedimentos adotados para a qualificação dos fornecedores e o controle de matérias-primas e de embalagens. Deve-se prever um local para depósito das não aprovadas.

7.6. Os POP referentes às operações de limpeza/higienização de instalações, equipamentos e utensílios devem conter informações sobre a natureza da superfície de operação a ser higienizada, método de higienização, produtos utilizados com a devida concentração, princípio ativo e tempo de ação, temperatura da água, enxágue e outras informações que se fizerem necessárias. O desmonte dos equipamentos deve ser previsto, quando aplicável, e os equipamentos em manutenção devem estar identificados.

7.7. Os POP referentes à higiene e saúde do pessoal devem especificar, no mínimo, os procedimentos em relação ao uso e higiene dos uniformes, hábitos higiênicos, higiene pessoal, higiene antes e durante as operações, exames laboratoriais, atestados médicos, presença de funcionários com lesões visíveis ou sintomas de infecções e treinamento específico.

7.8. Os POP referentes à potabilidade da água e higienização de reservatório devem especificar o padrão de potabilidade microbiológico e físico-químico e abordar as operações relativas ao controle da potabilidade da água, incluindo todas as etapas: captação, tratamento, armazenamento, distribuição, pontos de colheita de amostras, colheita de amostras, análises, monitoramento, ações corretivas, verificação e registros. Devem estabelecer sempre a frequência da execução das análises, dos monitoramentos, da verificação e da limpeza dos reservatórios.

7.9. Os POP referentes à prevenção de contaminação cruzada deverão identificar os possíveis locais e formas de ocorrência de contaminação cruzada, aplicando os princípios obrigatórios do POP.

7.10. Os POP referentes à manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos devem detalhar as operações de manutenção e calibração de cada equipamento e instrumento envolvido no processo produtivo.

7.11. Os POP referentes ao controle integrado de pragas devem contemplar as medidas preventivas e de controle. No caso da adoção de controle químico, os procedimentos operacionais também devem especificar grupos químicos dos produtos utilizados, nome, princípio ativo, concentração, local e forma de aplicação do produto, frequência de sua utilização, assim como o responsável pela execução da tarefa. As empresas terceirizadas contratadas devem ter o registro próprio no Órgão competente.

7.12. Os POP referentes ao controle de resíduos e efluentes devem discriminar o responsável pelo destino dos resíduos além dos itens obrigatórios de um POP.

7.13. Os POP referentes ao programa de rastreabilidade e recolhimento de produtos (*Recall*) devem estabelecer como será a rastreabilidade, por meio do histórico de cada lote ou partida produzidos, desde a origem das matérias-primas utilizadas até o destino final do produto acabado. Devem ser estabelecidos os procedimentos do *Recall* a serem seguidos para o rápido e efetivo recolhimento do produto, a forma de segregação dos produtos recolhidos e seu destino final, além dos responsáveis pela atividade.

7.14. Os POP devem ser revisados pelo menos uma vez ao ano e sempre que houver qualquer modificação nos procedimentos operacionais, visando avaliar a sua eficiência e ajustando-os se for necessário.

7.15. Todas as etapas descritas nos POP devem ser registradas e a verificação documentada, para comprovar sua execução. Esses registros devem ser datados e assinados pelo responsável pela execução de cada etapa do POP.

## 8. DOCUMENTAÇÃO E REGISTROS

8.1. O estabelecimento deve manter os registros das reclamações, sugestões e elogios dos funcionários e consumidores.

8.2. Todos os registros devem ser feitos em formulários próprios, sem rasuras, preenchidos à tinta, datados, assinados, arquivados em ordem cronológica e disponíveis para consulta.

8.3. Manutenção dos registros: todos os registros devem ser mantidos pelo período de no mínimo 2 anos e de 3 anos para produtos com medicamentos.

#### 9. MANUAL DE PROCEDIMENTOS DE BPF

9.1. Cada estabelecimento deverá possuir um manual de procedimentos próprio e específico para o estabelecimento, que tenha base científica e que atenda as exigências do presente Regulamento.

9.2. Todas as operações devem ser realizadas de acordo com o manual de procedimentos de BPF, que deve ser claro e preciso o bastante para que todas as operações sejam executadas conforme o descrito e que o objetivo esperado seja atingido.

9.3. O manual de procedimentos pode ser, a critério do estabelecimento, mais abrangente e mais rigoroso que o presente Regulamento.

#### 10. DISPOSIÇÕES GERAIS

10.1. Os estabelecimentos exportadores e fabricantes de produtos com medicamentos devem estar classificados no grupo 1.

10.2. Os estabelecimentos que forem classificados nos grupos 2 ou 3 terão prazos para se adequarem.

10.3. Os estabelecimentos que forem classificados no grupo 4 sofrerão interdição temporária até adequação.

10.4. O MAPA definirá um prazo para que os estabelecimentos apresentem cronograma de adequação das não-conformidades observadas.

10.5. Os prazos propostos no cronograma de adequações apresentado pelos estabelecimentos serão avaliados pelo MAPA e poderão ser aceitos ou redefinidos.























**PARTICIPANTES DA REUNIÃO FINAL**

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Nome: \_\_\_\_\_  
Cargo: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura

Observação: este relatório foi impresso em duas vias e uma foi entregue ao representante legal da empresa.

**Anexo B - Ofício Circular Nº 11/09 CPAA/DFIP/SDA, de 23 de abril de 2009**

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, PECUÁRIA E ABASTECIMENTO.  
Secretaria de Defesa Agropecuária  
Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários  
Coordenação de Produtos para Alimentação Animal



Ofício Circular N.º 011/09 CPAA/DFIP/SDA

Brasília, 23 de abril de 2009.

**Da:** Coordenação de Fiscalização de Produtos para Alimentação Animal  
**Ao:** ABEF, ABIPECS, ABIQUIF, ALANAC, ASSOCIQUIM, SINDAN, SINDIRAÇÕES, UBA.

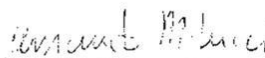
**Assunto:** Roteiro para aplicação da Instrução Normativa nº 65, de 21 de novembro de 2006.

Senhor Presidente,

Encaminho em anexo, para conhecimento e divulgação entre os associados, o "Roteiro para solicitação de autorização para fabricação de produtos com medicamentos", elaborado pela Coordenação de Fiscalização de Produto para Alimentação Animal - CPAA de acordo com a Instrução Normativa nº 65 de 21 de novembro de 2006.

O referido roteiro tem por objetivo harmonizar os procedimentos para solicitação de autorização de fabricação de produtos com medicamentos pelas empresas. Ressalta os principais pontos a serem observados quando da solicitação de autorização, relaciona os itens a serem atendidos nos estudos de validação de limpeza de equipamentos para controle de contaminação cruzada e estabelece os critérios mínimos a serem observados na condução dos estudos.

Atenciosamente,

  
Fernanda Marcussi Tucci  
Coordenadora  
CPAA/DFIP/SDA



**ANEXO I****ROTEIRO PARA SOLICITAÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA FABRICAÇÃO DE PRODUTOS COM MEDICAMENTOS****1 - Pré-requisitos para a empresa entrar com solicitação de autorização de fabricação de produtos com medicamentos:**

- Atender a IN 65 de 21 de novembro de 2006.
- Ter BPF implantado, de acordo com a IN 04, de 23 de fevereiro de 2007, há pelo menos seis meses.
- Possuir local isolado, com sistema de exaustão independente e acesso de pessoas controlado para armazenamento e pesagem de medicamentos.
- Possuir local separado para armazenamento de aditivos antimicrobianos e coccidiostáticos.
- Ter validação do processo de limpeza dos equipamentos, visando evitar contaminação cruzada.
- Ter definida seqüência de fabricação (grade de sensibilidade) para prevenir contaminação cruzada.
- Ter controle sobre o processo de mistura através de teste de homogeneidade.

**2 - Documentos obrigatórios para acompanhar a solicitação de autorização:**

- Requerimento da empresa solicitando a auditoria para a autorização de fabricação de produtos para alimentação animal com medicamentos;
- Declaração de que o estabelecimento aplica as Boas Práticas de Fabricação há pelo menos seis meses, assinada pela direção da empresa e pelo Responsável Técnico;
- Cópia do Manual de Boas Práticas de Fabricação e dos Procedimentos Operacionais abaixo relacionados:
  - a) Qualificação de fornecedores e controle de matérias-primas e de embalagens;
  - b) Limpeza/Higienização de instalações, equipamentos e utensílios;
  - c) Higiene e saúde do pessoal;
  - d) Potabilidade da água e higienização de reservatório;
  - e) Prevenção de contaminação cruzada (incluindo a validação do processo de limpeza dos equipamentos, testes de homogeneidade de mistura e seqüência de fabricação);
  - f) Manutenção e calibração de equipamentos e instrumentos;
  - g) Controle integrado de pragas;
  - h) Controle de resíduos e efluentes;
  - i) Programa de rastreabilidade e recolhimento de produtos (Recall)

3 – Para realizar os estudos de validação de limpeza de equipamentos para fabricação de produtos destinados à alimentação animal com medicamento veterinário, a empresa deverá comunicar previamente o MAPA conforme modelo (anexo II).

REQUISITOS MÍNIMOS PARA VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS NOS ESTABELECIMENTOS QUE PRETENDEM FABRICAR PRODUTOS DESTINADOS À ALIMENTAÇÃO ANIMAL COM MEDICAMENTO VETERINÁRIO

Termos e definições aplicáveis:

- i. Produto com Medicamento: ração, suplemento, premix, núcleo ou concentrado ao qual foi adicionado o produto de uso veterinário;
- ii. Contaminação residual: nível de contaminação de determinado produto destinado à alimentação animal por resíduos de medicamento veterinário remanescente do produto anteriormente fabricado na mesma linha de equipamentos;
- iii. Categoria animal sensível: categoria animal para a qual a contaminação residual de determinado medicamento veterinário representa risco à sua saúde ou risco de violação dos limites máximos de resíduo nos seus produtos (carne, leite e ovos), tais como animais para abate em fase final de criação, vacas em lactação, aves em postura e o risco aos equinos associado à contaminação por ionóforos;
- iv. Matriz de sensibilidade: matriz que correlaciona a compatibilidade existente entre os diversos produtos destinados à alimentação animal fabricados numa mesma linha de produção. Considera-se na sua elaboração o risco que a eventual contaminação residual constitui para os animais a que se destinam;
- v. Seqüência de Fabricação: descrição onde se define uma seqüência prioritária de fabricação de produtos numa mesma linha de equipamentos, elaborada a partir da matriz de sensibilidade com o objetivo de reduzir a possibilidade de contaminação cruzada;
- vi. Limpeza de Linha: procedimento adotado para a limpeza na linha de equipamentos aplicado na seqüência de fabricação de produto com medicamento veterinário para promover a redução da contaminação residual no lote subsequente. Incluem as limpezas físicas com uso de utensílios, lavagem com água ou flushing;
- vii. Flushing: procedimento de Limpeza de Linha que consiste em circular na linha de equipamentos compartilhados produto (*flush*) para promover a eliminação e redução da contaminação residual em lote subsequente;
- viii. *Flush*: produto utilizado no *Flushing*;
- ix. Limite de Detecção do método analítico: é a menor quantidade do analito presente em uma amostra que pode ser detectado, porém não necessariamente quantificado, sob as condições experimentais estabelecidas.
- x. Limite Inferior de Quantificação: menor quantidade de um analito numa amostra que pode ser determinada quantitativamente pelo método analítico com precisão e exatidão aceitáveis pelo método analítico;
- xi. Seqüência-piloto: seqüência experimental de fabricação de produto sem medicamento veterinário após produto com medicamento veterinário, intermediada por procedimento de limpeza de linha, conduzida para avaliar o perfil da contaminação cruzada em partidas subsequentes a produtos com medicamentos veterinários e a eficácia dos procedimentos de limpeza de linha;

Os procedimentos de limpeza com vistas à autorização para fabricação de produtos com medicamento veterinário de que trata o Inciso VI, do Item 3.1., da Instrução Normativa Nº 65, de 21 de novembro de 2006 deverá ser baseada nos critérios abaixo definidos:

**1. Critérios a serem observados no estudo de validação do procedimento de limpeza de equipamentos:**

- i. As validações são específicas por linha de equipamentos, ainda que diferentes linhas sejam de mesma marca e especificação.
- ii. Os estudos de eficiência de limpeza são desenvolvidos especificamente para duas categorias: a) rações ou concentrados; b) suplementos, premissas e núcleos.
- iii. Eficiência de homogeneização do misturador, cujo Coeficiente de Variação não pode ser superior a 5%. Valores superiores a 5% deverão ser investigados e corrigidos. A avaliação

da eficiência de homogeneização pode ser conduzida por meio de indicadores indiretos, tais como *microtracers*, microminerais e outros;

iv. A avaliação da eficiência do procedimento de limpeza no controle da contaminação residual é desenvolvida por meio de acompanhamento analítico de uma molécula ativa do produto de uso veterinário, que a interessada pretende utilizar;

v. Deve considerar a possibilidade de contaminação cruzada desde o primeiro até o último equipamento de uso compartilhado entre produtos com e sem medicamento veterinário. Portanto, as amostragens devem ser realizadas nos últimos pontos compartilhados da linha de equipamentos (o próprio misturador ou peletizadoras, extrusoras, resfriadores "coolers", silos, outros);

vi. São avaliadas, no mínimo, três seqüências-piloto (repetições) de fabricação, seguindo o procedimento de limpeza a ser validado, para determinar a repetibilidade da redução da contaminação residual proporcionada;

vii. Para cada seqüência-piloto são analisados os níveis ativo, para avaliação efetiva do decaimento dos níveis de contaminação residual nas batidas subseqüentes ao produto com medicamento veterinário,

- a. no produto com medicamento veterinário;
- b. no flush. Em se tratando de procedimento de mais de um *flushing* numa mesma operação de limpeza de linha, é analisado o nível da molécula no último flush;
- c. na partida de produto sem medicamento veterinário subseqüente ao *flush*.

viii. O procedimento de amostragem de cada um dos produtos acima definidos deve garantir a representatividade da amostra. Para tanto, deverão ser realizadas diversas colheitas (no mínimo seis sub-amostras por produto) que irão compor a amostra composta final a ser encaminhada para análise. A colheita deverá ser realizada no último ponto compartilhado da linha de equipamentos.

ix. O uso de marcador alternativo (*microtracer*, manganês, outros) não substitui a validação da eficiência da limpeza de linha pelo acompanhamento analítico da molécula ativa, prestando-se à verificação de rotina da eficiência do procedimento.

x. O limite de detecção e de quantificação do método analítico deve ser abaixo do valor crítico de contaminação residual tolerado.

## 2. Da apresentação do relatório de validação da limpeza

A empresa interessada na autorização de fabricação de produto com medicamento veterinário deverá apresentar o relatório de validação da limpeza, descrevendo objetivamente a metodologia e os resultados do teste, compreendendo no mínimo as seguintes informações:

Informações Gerais a constar no relatório:

- i. Tipo, capacidade total e características gerais do misturador da linha de equipamentos a ser validada;
- ii. Fluxograma e descrição da linha de equipamentos compartilhada entre produtos com e sem medicamento veterinário;
- iii. Estudo de homogeneidade de mistura;
- iv. Definição da categoria para a qual se propôs validar processo de limpeza (a. rações e concentrados; b. suplementos, premixes e núcleos).

Metodologia do estudo:

- i. Identificação do produto de uso veterinário utilizado na validação da eficiência de limpeza (nome, fórmula e número de registro);
- ii. Identificação dos produtos utilizados na seqüência-piloto (produto com medicamento veterinário, flush, produto sem medicamento veterinário). A seqüência-piloto deverá ser repetida no mínimo 3 vezes. Relacionar:
  - a. Nome, número de registro e composição da ração, concentrado, premix, suplemento ou núcleo ao qual foi misturado produto de uso veterinário e a dosagem do mesmo. medicamento utilizada.

- b. Composição do flush.
- c. Relação do nome, número de registro e composição do produto (ração, concentrado, premix, suplemento ou núcleo) fabricado após flushing.
- iii. Descrição dos procedimentos adotados na carga, mistura e esvaziamento do misturador, na peletização e resfriamento (quando for o caso) e na expedição/envase relevantes para efeito do controle da contaminação residual, tais como seqüência de pesagem e carga dos ingredientes no misturador, volume/carga utilizada em cada uma das batidas da seqüência-piloto, tempo de mistura e outros. Observar que os procedimentos de limpeza adotados no teste serão referência para a definição do Procedimento Operacional Padrão de prevenção de contaminação cruzada.
- iv. Descrição dos procedimentos adotados na amostragem dos produtos.
- v. Apresentação dos resultados obtidos. Consolidar os dados e demonstrar o decaimento dos níveis de contaminação residual entre batidas subseqüentes.
- vi. Anexar os laudos laboratoriais. O limite de detecção e de quantificação do método analítico deve ser abaixo do valor crítico de 1% do valor da dose do ativo no produto com medicamento veterinário.

### **3. Dos critérios adotados para reconhecimento da eficiência do programa de limpeza:**

- a. Nas rações, suplementos, premixes, núcleos ou concentrados sem medicamentos veterinários destinados a categorias animais não sensíveis serão aceitos concentração de até 1% da dose terapêutica (a contaminação residual corresponde a 1% da dose recomendada).
- b. Os produtos sem medicamentos veterinários destinados a categorias animais sensíveis deverão ser sempre fabricados após um produto sem medicamento veterinário que atenda a exigência estabelecida no item anterior.
- c. A empresa deverá ter procedimento definido adequado de segregação e destinação final do flush. No caso de utilização do flush na fabricação dos produtos destinados à alimentação animal, o critério de 1% deverá ser plenamente atendido no produto sem medicamento veterinário destinado a categoria não sensível.

#### **DISPOSIÇÃO GERAL:**

Como exigência à autorização inicial para fabricação de produtos destinados à alimentação animal com medicamento veterinário será considerado suficiente a validação do procedimento com um único produto de uso veterinário.

A empresa deverá aplicar o procedimento validado para todos os outros produtos de uso veterinário que pretende utilizar no estabelecimento.

## ANEXO II

**MODELO DE FORMULÁRIO PARA COMUNICAÇÃO DE REALIZAÇÃO DE ESTUDO DE VALIDAÇÃO DE LIMPEZA DE EQUIPAMENTOS PARA FABRICAÇÃO DE PRODUTOS DESTINADOS À ALIMENTAÇÃO ANIMAL COM MEDICAMENTO VETERINÁRIO**

Eu \_\_\_\_\_, abaixo assinado, Responsável Técnico da empresa \_\_\_\_\_, localizada em \_\_\_\_\_, registrada no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento sob o Nº \_\_\_\_\_ comunico que no período de \_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_ estaremos utilizando o medicamento veterinário abaixo relacionado, na quantidade de \_\_\_\_\_, exclusivamente para o estudo de validação de limpeza de nossos equipamentos, visando o controle da contaminação cruzada de produtos destinados à alimentação animal com medicamento veterinário, em cumprimento ao que determina a Instrução Normativa Nº 65, de 21 de novembro de 2006.

Relacionar:

- Nome do Produto
- Nome do Fabricante
- Princípio ativo do medicamento veterinário
- Destinação do produto utilizado no estudo

\_\_\_\_\_  
Local e Data

\_\_\_\_\_  
(Carimbo, nome e assinatura do RT da empresa)