UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
DOUTORADO EM CIÊNCIA ANIMAL

JOSUÉ DE OLIVEIRA MOREIRA

RESÍDUOS DE ANTIPARASITÁRIOS E AGROTÓXICOS EM LEITE BOVINO NO RIO GRANDE DO NORTE

MOSSORÓ-RN
2018

JOSUÉ DE OLIVEIRA MOREIRA

RESÍDUOS DE ANTIPARASITÁRIOS E AGROTÓXICOS EM LEITE BOVINO NO RIO GRANDE DO NORTE

Tese apresentada no Doutorado em Ciência Animal do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semiárido como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Sanidade Animal

Orientador: Prof. Dr. Jean Berg Alves da Silva

MOSSORÓ-RN

2018

© Todos os direitos estão reservados a Universidade Federal Rural do Semiárido. O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade do (a) autor (a), sendo o mesmo, passível de sanções administrativas ou penais, caso sejam infringidas as leis que regulamentam a Propriedade Intelectual, respectivamente, Patentes: Lei n° 9.279/1996 e Direitos Autorais: Lei n° 9.610/1998. O conteúdo desta obra tomar-se-á de domínio público após a data de defesa e homologação da sua respectiva ata. A mesma poderá servir de base literária para novas pesquisas, desde que a obra e seu (a) respectivo (a) autor (a) sejam devidamente citados e mencionados os seus créditos bibliográficos.

M835r Moreira, Josué de Oliveira.
Resíduos de antiparasitários e agrotóxicos em leite bovino no Rio Grande do Norte / Josué de Oliveira Moreira. - 2018.
78 f. : il.

Orientador: Jean Berg Alves Silva.
Coorientadora: Maria Rociene Abrantes.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal Rural do Semi-árido, Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, 2018.

1. Leite bovino. 2. Resíduos de Agrotóxicos,. 3. Antiparasitários. 4. Contaminação. I. Silva, Jean Berg Alves, orient. II. Abrantes, Maria Rociene , co-orient. III. Título.

O serviço de Geração Automática de Ficha Catalográfica para Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC´s) foi desenvolvido pelo Instituto de Ciências Matemáticas e de Computação da Universidade de São Paulo (USP) e gentilmente cedido para o Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal Rural do Semiárido (SISBI-UFERSA), sendo customizado pela Superintendência de Tecnologia da Informação e Comunicação (SUTIC) sob orientação dos bibliotecários da instituição para ser adaptado às necessidades dos alunos dos Cursos de Graduação e Programas de Pós-Graduação da Universidade.

JOSUÉ DE OLIVEIRA MOREIRA

RESÍDUOS DE ANTIPARASITÁRIOS E AGROTÓXICOS EM LEITE BOVINO NO RIO GRANDE DO NORTE

Tese apresentada no Doutorado em Ciência Animal do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Federal Rural do Semiárido como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciência Animal.

Linha de Pesquisa: Sanidade Animal

Defendida em: 12/11/2018.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jean Berg Alves da Silva

Profa. Dra. Maria Rociene Abrantes

Profa. Dra. Ana Carla Diógenes Suassuna Bezerra

Profa. Dra. Patrícia de Oliveira Lima

Prof. Dr. Alexandre Paula Braga

Josué de Oliveira Moreira

BR 110 – Km 47 – Bairro Pres. Costa e Silva – Caixa Postal 137
CEP 59625-900 – Mossoró – RN – (084) 3315-1724 – Fax (084) 3315-1778
Home page: http://www.ufersa.edu.br

DADOS CURRICULARES DO AUTOR

JOSUÉ DE OLIVEIRA MOREIRA nasceu no dia 23 de julho de 1972, no município de Mossoró, Rio Grande do Norte. Ingressou no curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Paraíba, hoje Universidade Federal de Campina Grande, Campus de Patos, no ano de1993, concluindo sua graduação em 1998 e desenvolvendo seu trabalho de conclusão de curso sob a orientação do professor Doutor Clébert José Alves. Em 2002, concluiu a pós-graduação (lato sensu) em Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Animal pela Universidade Federal de Campina Grande-UFCG, Campus Patos. Título: Inquérito Sorológico para Leptospirose em Bovinos do Município de Mossoró-RN sob orientação do Prof. Dr. Clebert José Alves. Em 2006, concluiu o mestrado em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará-UFC, Fortaleza, Brasil. Título: Leptospirose Humana no Município de Fortaleza, Ceará, Brasil: Abordagens Sócio-Ambientais. Orientador: prof. Dr. Luiz Fernando Ferreira da Silva.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, sou grato a Deus por mais um degrau alcançado na minha vida acadêmica, por fazer acreditar na educação como forma transformadora da minha vida e de tantas outras que ajudei na minha carreira docente e como profissional. A educação, sim, é o melhor caminho para o desenvolvimento humano.

Agradeço à minha família, meus pais, irmãos, irmãs e a minha companheira de luta e de vida Adriana Lourenço Mendes, pela paciência e apoio nessa jornada. Agradeço às minhas filhas Letícia Vitória Fernandes Moreira e Amanda Raquel Mendes Moreira que, de forma carinhosa, compreenderam minha ausência durante essa caminhada. Foi pensando nas minhas filhas e no futuro delas que esse trabalho chegou ao seu final. Que essa conquista sirva de inspiração, meta a ser alcançada e superada, um caminho a percorrer, que possam ir bem mais além, conquistem seus sonhos e sejam felizes. Dedico a toda a família mais essa conquista.

Agradeço ao prof. Dr. Jean Berg Alves da Silva e de forma semelhante a todos os integrantes da banca examinadora como a professora Dra. Maria Rociene Abrantes pela elevada contribuição neste trabalho, professora Dra. Ana Carla Diógenes Suassuna, professora Dra. Patrícia de Oliveira Lima e ao professor Dr. Alexandre Paula Braga que contribuíram com sugestões aqui acatadas. A todos pela paciência, confiança e disponibilidade em conduzir nosso estudo que resultou neste trabalho importante para a área da ciência animal e saúde pública.

Agradeço a todos os professores do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal PPGCA da UFERSA das disciplinas que cursei e onde tive a oportunidade de atualizar e aprender novos conceitos, como também a abertura de caminhos e possibilidades para novos desafios a serem enfrentados.

Agradeço ao professor Dr. Renato Zanella, professor Dr. Osmar Damian Prestes e toda a sua equipe do LARP – Laboratório de Análise de Resíduos de Pesticida da Universidade de Santa Maria, no Rio Grande do Sul. Registro meu agradecimento a Lucila C. Ribeiro e Danieli D. Bandeira, Paulo, Dilson e às demais pessoas maravilhosas pela grande contribuição neste trabalho e receptividade calorosa no LARP, quando estive presente em treinamento.

Agradeço a todos os colegas com quem compartilhei experiências e aprendizados nas disciplinas e na realização do trabalho experimental. Agradeço também aos técnicos administrativos e servidores das terceirizadas da UFERSA pelas contribuições positivas nesta caminhada. Enfim, agradeço a todos os colaboradores durante a coleta das amostras de leite e a todos os envolvidos de forma direta e indireta na realização deste trabalho.

Combati o bom combate, acabei a carreira, guardei a fé.

- 2 Timóteo 4:7. Almeida Revista e Corrigida 2009.

RESÍDUOS DE ANTIPARASITÁRIOS E AGROTÓXICOS EM LEITE BOVINO NO RIO GRANDE DO NORTE

MOREIRA, Josué de Oliveira. Resíduos de antiparasitários e agrotóxicos em leite bovino no Rio Grande do Norte. 2018. 75 f. Tese (Doutorado em Ciência Animal/Sanidade Animal). Programa de Pós-graduação em Ciência Animal (PPGCA), Universidade Federal Rural do Semiárido (UFERSA), Mossoró-RN, Brasil, 2018.

RESUMO

O leite é uma das vias de eliminação de resíduos de antiparasitários e agrotóxicos que podem afetar a saúde dos consumidores. Sendo assim, objetivou-se verificar a presença de resíduos de antiparasitários e agrotóxicos em leite bovino no Rio Grande do Norte. Foram coletadas 35 amostras de leite, 15 pasteurizados comercializadas formalmente e 20 *in natura*, comercializadas informalmente para análises de resíduos. Foram utilizadas a Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massas (LC-MS/MS) para detecção de resíduos de antiparasitários e Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (GC-MS/MS) para detecção de resíduos de agrotóxicos. Observou-se ausência de resíduos de antiparasitários nas 35 amostras analisadas. Em relação a determinação de agrotóxicos, as 23 amostras analisadas foram consideradas satisfatórias, abaixo do Limite Máximo de Resíduo (LMR). Foram detectados e quantificados resíduos de agrotóxicos em cinco amostras de leite (22%), três pasteurizado (60%) e duas (40%) *in natura* com sete (6,6%) compostos químicos. Foi detectada a presença de resíduos de agrotóxicos proibidos no leite como flusilazol, penconasol e tebufempirade, o que indica um alerta em relação à qualidade do produto e a saúde dos consumidores, bem como a necessidade de um maior controle na entrada e comercialização destes produtos no Brasil.

Palavras-chave: Leite Bovino, Resíduos de Agrotóxicos, Antiparasitários, Contaminação.

ANTIPARASITIC RESIDUES AND PESTICIDES ON THE COW'S OF IN RIO GRANDE DO NORTE

MOREIRA, Josué de Oliveira. Antiparasitic residues and pesticides on the cow's of in Rio Grande do Norte. 2018. 75f. Tese (Doutorado em Ciência Animal/Sanidade Animal). Programa de Pós-graduação em Ciência Animal (PPGCA), Universidade Federal Rural do Semiárido (UFERSA), Mossoró-RN, Brasil, 2018.

ABSTRACT:

Antiparasitics and pesticides residues are expelled through the milk, what may affect consumers' health. The aim of this research was to determine the presence of antiparasitics' residues and pesticides on the cows' milk produced in Rio Grande do Norte. A quantity of 35 samples of milk were collected, being 15 whole pasteurized, formally commercialized, and 20 raw milk, informally commercialized. In order to detect antiparasitics residues, the Liquid Chromatography coupled with Mass Spectrometry (LC-MS/MS) method was carried, as well as the and Gas Chromatography coupled with Mass Spectrometry (GC-MS/MS) method was used to detect pesticides residues. After data analysis, no antiparasitic residues were found on the analyzed samples. Regarding the pesticides determination, the 23 milk analyzed samples were considered adequate, being under the Maximum Residue Limits (MRL). Pesticides residues were detected and quantified in five (22%) milk samples, being three (60%) in whole pasteurized milk and two (40%) in raw milk, with seven (6,6%) chemical compounds. Pesticides like flusilazole, penconazole and tebufenpyrad, that are prohibited, were found on the milk, what can be a warning related to the quality of the product and the consumers health, as well as the need of a more efficient control system in what regards the entry and trading of these products in Brazil

Keywords: 1. Cow's milk, Pesticides Residues, Antiparasitics, Contamination.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Produção de leite *in natura* (cru) ou resfriado industrializado pelo estabelecimento por mil litros sob inspeção por região do Brasil..... 15

Tabela 2 - Identificação da classe toxicológica, classificação e cor da embalagem dos agrotóxicos com base na DL_{50}[1] 19

Tabela 3 - Resíduos de produtos veterinários em amostras de leite bovino empregando o método LC-MS/MS para 53 compostos químicos com ação antiparasitária em limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ)..... 38

Tabela 4 - Resíduos de agrotóxicos em amostras de leite bovino empregando o método GC-MS/MS para 106 compostos químicos com ação praguicida em limites de detecção (LOD) e quantificação (LOQ)..... 41

Tabela 5 - Classificação dos agrotóxicos de acordo com o grupo, classe e toxidade química..... 43

Tabela 6 - Agrotóxicos, níveis de concentrações identificadas e controle de qualidade de acordo com o regulamento de referência..... 44

Tabela 7 - Resíduos de agrotóxicos através do método GC-MS/MS para amostras de leite bovino com limite <LOQ na concentração detectada em mg L^{-1}. 45

Tabela 8 - Resíduos de agrotóxicos no leite segundo o tipo da amostra, grupo químico, Limites Quantificáveis LOQ e não quantificáveis <LOQ..... 47

Tabela 9 - Valores de LMR estabelecidos por órgãos reguladores nacional e internacional para antiparasitários em leite bovino, avaliados neste estudo para o método LC-MS/MS..... 62

Tabela 10 - Valores de LMR estabelecidos por órgãos reguladores nacional e internacional para agrotóxicos em leite bovino, avaliados neste estudo para o método GC-MS/MS..... 64

Tabela 11 - Compostos ou analitos, grupo, classe e toxidade química dos compostos em estudo, avaliados pelo método LC-MS/MS..... 67

Tabela 12 - Preparo de soluções dos analitos em estudo para LC-MS/MS..... 69

Tabela 13 - Compostos ou analitos, grupo e classe química e toxidade dos componentes em estudo, avaliados pelo método GC-MS/MS..... 70

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
PAN	Pesticide Action Network International
APCI	Ionização a pressão atmosférica (do inglês, Atmosphericpressure chemical ionization)
EMBRAPA	Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
ESI	Ionização por eletronebulização (do inglês, electrospray ionization)
EUA	Estados Unidos da América
EU	União Europeia (do inglês, European Union)
FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e Agricultura (do inglês, Food and Agriculture Organization of the United Nations)
FDA	Administração de alimentos e drogas (do inglês, Food and Drug Administration)
GC-MS/MS	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas em série (do inglês, gas chromatography coupled to tandem mass spectrometry)
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência (do inglês, high performance liquid ghromatography)
LC-MS/MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em série (do inglês, liquid chromatographyc coupled to tandem mass spectrometry)
IBAMA	Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
LOD	Limite de detecção (do inglês, limit of detection)
LODi	Limite de detecção do instrumento (do inglês, instrument limit of detection)
LODm	Limite de detecção do método (do inglês, method limit of detection)
LOQ	Limite de quantificação (do inglês, limit of quantification)
LOQi	Limite de quantificação do instrumento (do inglês, instrument limit of quantification)
LOQm	Limite de quantificação do método (do inglês, method limit of quantification)
LMR	Limite Máximo de Resíduo
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MS	Espectrometria de massas (do inglês, mass spectrometry)
PNCRC	Plano Nacional de Resíduos e Contaminantes de Origem Animal
PAMVet	Programa de Análises de Resíduos de Medicamentos Veterinários
PSA	Amina primária secundária (do inglês, primary secondary amine)
QuEChERS	Rápido, fácil, barato, eficaz, robusto e seguro (do inglês, Quick, Easy, Cheap, Effective, Ruged and Safe)
Rpm	Rotações por minuto
RSD	Desvio padrão relativo (do inglês, relative standard deviation)
UHPLCMS/MS	Cromatografia Líquida de Ultra-Alta Eficiência acoplada a Espectrometria de Massas sequencial (do inglês, Ultra-High Performance Liquid Chromatography with tandem Mass Spectrometry)
VBPA	Valor Bruto da Produção Agropecuária

SUMÁRIO

1	**INTRODUÇÃO**...……...…….....	13
2	**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**.....…….....	14
2.1	**Leite bovino**.....	14
2.1.1	Relevância econômica do leite para o agronegócio .....…….....	14
2.1.2	Qualidade do leite para o consumo humano.....…….....	16
2.2	**Importância dos agrotóxicos para o agronegócio**.....	17
2.2.1	Aspectos econômicos dos agrotóxicos.....……...…....…….....	17
2.2.2	Aspectos conceituais dos agrotóxicos.....	18
2.2.3	Classificação dos agrotóxicos quanto à toxidade.....……...….....	18
2.2.4	Classificação dos agrotóxicos quanto à apresentação química.....	19
2.3	**Importância dos produtos veterinários para a pecuária**.....	22
2.4	**Agrotóxicos, vias e porta de entrada nos bovinos**.....	23
2.4.1	Contaminação de pastagens, rações, grãos e cereais.....	24
2.4.2	Contaminação de alimentos alternativos.....	25
2.4.3	Contaminação por produtos saneantes e domissanitários.....	27
2.4.4	Contaminação por produtos veterinários.....	28
2.4.5	Contaminação do meio ambiente.....	28
2.5	**Leite contaminado e a saúde pública**.....	29
2.6	**Monitoramento de resíduos no leite**.....	30
2.7	**Métodos utilizados para identificação de resíduos de agrotóxicos e medicamentos veterinários**.....	31
2.7.1	Método LC-MS/MS - Cromatografia a Líquido acoplada à Espectrometria de Massas.....	32
2.7.2	Método GC-MS/MS - Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas.....	33
2.7.3	Validação dos métodos empregados LC-MS/MS e GC-MS/MS.....	33
2.7.4	Limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ) do instrumento e do método.....	34
3	**MATERIAL E MÉTODOS**.....	34
3.1	Locais da coleta e número de amostras.....…….....	34
3.2	Métodos utilizados para detecção de resíduos no leite.....	35

3.2.1 Aplicação do método LC-MS/MS – Cromatografia a Líquido acoplada à Espectrometria de Massas..... 35
3.2.1.1 Analitos em estudo..... 36
3.2.1.2 Preparação das soluções..... 36
3.2.2 Aplicação do método GC-MS/MS Cromatografia a Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas..... 36
3.2.2.1 Analitos em estudo..... 36
3.2.2.2 Preparo de amostra para análise de resíduos de agrotóxicos em leite..... 37
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... 38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... 49
REFERÊNCIAS..... 51

1 INTRODUÇÃO

O Brasil é considerado um grande produtor de leite na comunidade internacional. Por ser um destaque na produção, há desafios em relação a qualidade do leite a serem superados e fragilidades na legislação a serem corrigidas ou torná-la mais rígida no sentido de garantir alimento seguro ao consumidor. De acordo com Silva *et al*. (2014) as exigências legais quanto ao controle de qualidade do leite cru se restringem à análise microbiológica, físico-química e à pesquisa de antimicrobianos.

Apesar dos agrotóxicos não serem de rotina obrigatória para as indústrias de beneficiamento de leite, diversos estudos realizados no Brasil detectaram amostras de leite orgânico e convencional contaminados com resíduos dessas substâncias químicas. Segundo Silva *et al.* (2014) afirmam que os agrotóxicos podem ser detectados no leite após a exposição dos animais em lactação a esses agentes.

De acordo com Kan (2009) os agrotóxicos são compostos lipofílicos com ação residual, pode acumular-se nas porções de gordura dos produtos de origem animal, ao ser ingerido pelo homem, as substâncias irão se acumular no fígado, rim e outros órgãos. Dessa forma, Granella *et al.* (2013) afirmam que os agrotóxicos além de causar efeitos agudos, muitos danos crônicos vêm sendo relatados como problemas respiratórios, disfunção hepática, manifestações psiquiátricas, desregulação endócrina, neurotoxicidade, entre outros efeitos.

Cita-se ainda no entendimento de BEDI *et al*. (2015) o acúmulo de agrotóxicos na cadeia alimentar e consequente exposição da população a pesticidas por meio do consumo de alimentos apresenta sérios riscos à saúde pública. Na mesma direção, estudo de Granella *et al.* (2013) a ocorrência de resíduos de agrotóxicos em leite pode ser considerada um problema de saúde pública.

A segurança alimentar tornou-se uma das grandes preocupações para as autoridades sanitárias de todo o mundo. A falta de informações detalhadas e do monitoramento contínuo dos pesticidas e produtos veterinários em amostras de leite constituem desafios a serem vencidos pela sua importância e relevância para a saúde pública, saúde animal e o meio ambiente. Considerando a problemática e complexidade do controle e monitoramento envolvendo as inúmeras substâncias químicas utilizadas em diferentes finalidades e atividades da agropecuária e a possibilidade de chegar a contaminar o leite, objetivou-se realizar este trabalho para detectar e identificar a presença de resíduos de antiparasitários e agrotóxicos no leite bovino produzido no Rio Grande do Norte.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Leite bovino

A definição legal para o leite bovino é o alimento oriundo de ordenha manual ou mecânica, ininterrupta, em condições de higiene, de animais sadios, bem alimentados e descansados (BRASIL, 2011). De acordo com Santos *et al.* (2005) o leite possui características nutricionais e assume papel importante na dieta devido ao alto valor biológico de seus nutrientes, como proteínas, lipídios, glicídios, minerais e vitaminas. Para Cquali Leite (2008) vários são os fatores que podem afetar a composição do leite, tais como: raça, idade da vaca, estágio da lactação, alimentação, estações do ano, estado de saúde da vaca, dentre outros.

As substâncias naturais encontradas no leite como as enzimas peroxidase e fosfatase são de grande importância por serem catalisadores bioquímicos e são usadas, por exemplo, para controlar tratamentos térmicos (fosfatase alcalina), devido à sua sensibilidade ao calor. Como pode ser observado nos estudos de Martins *et al*. (2008) na pesquisa das enzimas peroxidase e fosfatase alcalina verificaram-se resultados positivos no leite cru, negativos para a fosfatase no leite pasteurizado e negativos para ambas no leite UAT.

O leite é uma fonte excelente da maioria dos sais minerais necessários para o desenvolvimento dos indivíduos jovens. Estão presentes o cálcio e fósforo, algumas se associam com a gordura (A, D, E e K), enquanto outras se associam com a parte aquosa. Dentre as últimas, estão as do complexo B e a vitamina C (EMBRAPA, 2018).

2.1.1 Relevância econômica do leite para o agronegócio

O Brasil é um dos maiores produtores de leite do mundo. Em 2014 e 2016, ficou em quarto lugar no ranking, atrás apenas dos Estados Unidos da América, Índia e China (EMBRAPA, 2017; FAO 2016). A produção do leite é uma importante atividade econômica na geração de empregos permanentes, renda e fixação do homem no campo. Contribui de forma positiva para o crescimento do Produto Interno Bruto – PIB e desempenha papel importante no aspecto social do país. Em 2008, mais de 1,1 milhão de propriedades se dedicavam à atividade, ocupando diretamente 3,6 milhões de pessoas. Dados estatísticos mostram que a elevação na demanda final por produtos lácteos em um milhão de reais gera

195 empregos permanentes. Esse impacto supera o de setores tradicionais, como o automobilístico e a construção civil (EMBRAPA, 2008).

O agronegócio tem sido reconhecido como um vetor crucial do crescimento econômico brasileiro. Em 2016, a soma de bens e serviços gerados no agronegócio chegou a R$ 1,3 trilhão ou 23,6% do PIB brasileiro. O valor bruto da produção (VBP) do agronegócio alcançou R$ 536,5 bilhões em 2017, dos quais R$ 342,6 bilhões na produção agrícola e R$ 193,9 bilhões no segmento pecuário (CNA, 2018).

O Brasil situa-se, no contexto mundial atual, como celeiro mundial em termos de agronegócio exportando diferentes produtos da agropecuária como leite, carne e frutas. Conforme estudos de Lourenço (2018) a produção deverá crescer a uma taxa anual de 2,75%. Isso corresponde a uma produção de 36,9 bilhões de litros de leite cru no final do período das projeções.

De acordo com dados oficiais, a produção de leite bovino está presente em todas as regiões do Brasil gerando emprego e renda. Para a EMBRAPA (2016) a produção de leite se concentra em Minas Gerais (26,6%), Rio Grande do Sul (13,3%), Paraná (12,9%) e Goiás (10,5%). Esses quatro estados são responsáveis por 63,3% da produção nacional.

A produção de leite se concentra em Minas Gerais (26,6%), Rio Grande do Sul (13,3%), Paraná (12,9%) e Goiás (10,5%). Esses quatro estados são responsáveis por 63,3% da produção nacional (EMBRAPA, 2016).

A Tabela 1 apresenta os resultados da Pesquisa Trimestral do Leite referentes ao quarto trimestre de 2017, a qual demonstrou o aumento do volume de leite captado pelos laticínios brasileiros com algum tipo de inspeção (municipal, estadual ou federal) em outubro, novembro e dezembro de 2017 e totalizou 6,44 bilhões de litros, 3,2% a mais que no mesmo período de 2016 (IBGE, 2018).

Tabela 1 – Produção de leite *in natura* (cru) ou resfriado industrializado pelo estabelecimento por mil litros sob inspeção por região do Brasil.

	2014	2015	2016	2017	Var.2017/2016
Centro-Oeste	3.519.749	3.190.738	2.990.492	3.110.490	4.0%
Nordeste	1.316.656	1.244.651	1.170.548	1.249.225	6.7%
Norte	1.216.410	1.061.155	1.091.172	1.126.278	3.2%
Sudeste	9.935.162	9.868.415	9.464.862	9.693.908	2.4%
Sul	8.721.051	8.655.720	8.420.845	8.888.460	5.6%
Total	24.709.028	24.020.679	23.137.919	24.068.361	4.0%

Fonte: IBGE (Pesquisa Trimestral do Leite). Elaboração: Intelactus/Embrapa Gado de Leite

A evolução da produção de leite no Brasil se deve em parte a expansão do uso de tecnologias que contribuem para melhorar a nutrição e a saúde dos animais, associadas ao melhoramento genético do rebanho (EMBRAPA, 2016).

A região Nordeste consegue ser superior em produção de leite apenas em relação à região Norte. O Rio Grande do Norte ocupa o sétimo lugar em produção de leite bovino da região Nordeste, o que pode estar ligado à implantação do Programa do Leite que tem por finalidade incentivar a atividade em parceria com associações, cooperativas e o Governo do Estado, na tentativa de controlar a desnutrição e a mortalidade infantil. A produção anual de leite do Rio Grande do Norte foi de 227.747 mil litros de leite em 2016 e manteve o sétimo lugar no ranking nordestino, à frente dos Estados da Paraíba e Piauí (EMBRAPA, 2017).

2.1.2. Qualidade do leite para o consumo humano

O leite, para ser considerado de boa qualidade além do sabor agradável e valor nutritivo, deve ser seguro para os consumidores. O leite e seus derivados precisam atender a critérios como: ausência de agentes patogênicos, resíduos de agrotóxicos e ter baixa carga microbiana. Em relação a saúde dos animais Costa e Lobato (2009) apresentam a mastite como um problema, o seu controle através do uso de antibióticos impõe outro desafio para a manutenção da qualidade do leite: o resíduo de antibióticos no produto.

Diante dessa exigência de mercado, muitos são os requisitos que as indústrias precisam atender para comercializar os seus produtos nos mercados interno e externo. Diante desse contexto, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) publicou no Diário Oficial da União de 29 de dezembro de 2011 a Instrução Normativa nº 62 (IN 62) em substituição à Instrução Normativa nº. 51. As Instruções Normativas têm a finalidade de regulamentar o padrão de identidade e qualidade do leite, incluindo manejo de ordenha, resfriamento na propriedade, transporte em grande quantidade e os parâmetros físico-químicos, microbiológicos e contagem de células somáticas, o que aumentou o nível de exigência nas propriedades e nas indústrias da área (BRASIL, 2011). Com a intenção de monitorar também a presença de resíduos de agrotóxicos e de medicamentos veterinários, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), tendo em vista o disposto na Portaria MA nº 51, de 6 de fevereiro de 1986, Portaria MAPA nº 527, de 15 de agosto de 1995, Portaria MAPA nº 45, de 22 de março de 2007, e o que consta do Processo nº 21000001330/201072, publicou no Diário Oficial da União de 3 de maio de 2010 a Instrução Normativa nº. 08, aprovando o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes

(PNCRC - 2010). A aplicação de normas e regulamentações à produção de leite, juntamente com programas de monitoramento, pode assegurar mais qualidade e segurança nos produtos de origem animal, em especial, o leite (BRASIL, 2010; BRASIL, 2009).

No Brasil, a competência de definir os valores de LMR de medicamentos veterinários em alimentos é do Ministério da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em relação a programas de monitoramento, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) realiza o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal (PNCRC). A ANVISA criou o Programa de Análises de Resíduos de Medicamentos Veterinários (PAMVet) com o objetivo de controlar a incidência dos resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos, a fim de resguardar a saúde dos consumidores (ANVISA, 2006).

2.2 Importância dos agrotóxicos para o agronegócio

2.2.1 Aspectos econômicos dos agrotóxicos

A importância econômica dos agrotóxicos no mercado brasileiro expandiu rapidamente, crescimento maior que o dobro do apresentado pelo mercado global (93%). O Brasil está em primeiro lugar no ranking mundial, desde 2008. É avaliado como o mercado em constante crescimento (PORTO e SOARES 2012; RIGOTTO *et al*., 2014; LOPES e ALBUQUERQUE, 2018).

Os produtos químicos como fertilizantes e intermediários são os mais importados pelo Brasil. De acordo com Gottems (2018) o Brasil comprou US$ 7.460 bilhões acumulados entre janeiro e dezembro de 2017, o que representa um expressivo aumento de 21,2% na comparação com o ano anterior, quando haviam sido adquiridos US$ 6.156 bilhões.

Para Spadotto (2017) os agrotóxicos ilegais representam em torno de 20% do mercado legal do setor no Brasil. De 2001 a 2016 as apreensões de agrotóxicos ilegais, contrabandeados e falsificados, somaram 654 toneladas.

É de conhecimento técnico, o uso de substâncias químicas (pesticidas) de uso profissional na tentativa de controlar e combater agentes parasitários com o objetivo de evitar prejuízos na produção devido a doenças parasitárias. De acordo com Mello e Silveira (2012) o uso de pesticidas é a principal estratégia de combate às pragas agrícolas. Esses agentes químicos podem permanecer ativos no meio ambiente por longos períodos, afetando os ecossistemas.

Conforme Spadotto (2017) os agrotóxicos ilegais por não terem cuidados assegurados e por não passarem por nenhuma avaliação, podem causar sérios problemas para a saúde humana, meio ambiente, economia, além de fomentarem o crime organizado.

O Rio Grande do Norte segue a tendência do comportamento nacional. Observou-se crescimento significativo da taxa de consumo de agrotóxicos, em especial no ano de 2008, isso, sem relativo aumento de área plantada (BRASIL, 2014).

Dessa forma, o uso indiscriminado de agrotóxicos pode causar prejuízos irreparáveis para o meio ambiente e pode ser considerado um perigo eminente para a população exposta direta ou indiretamente. De acordo com Rigotto (2011) trabalhadores rurais são certamente os que entram em contato mais diretamente com esses produtos, e por maior tempo, seja nas empresas do agronegócio, na agricultura familiar, seja nas fábricas ou nas campanhas de saúde pública. Cita-se ainda outros grupos de risco expostos a problemática dos agrotóxicos segundo Rigotto (2011) as comunidades situadas em torno dos empreendimentos agrícolas ou industriais, em áreas rurais ou urbanas e os consumidores de alimentos contaminados.

2.2.2 Aspectos conceituais dos agrotóxicos

Para produzir alimentos, existe a competição indesejada com diversas pragas, como insetos, patógenos e plantas invasoras. O surgimento de produtos químicos empregados no controle e combate às pragas da lavoura representou avanços no conceito da produção agrícola. De acordo com a finalidade e tipo de alvo ao qual se destina o produto químico, este recebe diferentes denominações comerciais, como defensivos agrícolas, pesticidas, praguicidas, produtos fitossanitários ou agrotóxicos, este último termo ficou restrito ao Brasil, por força da Lei Nº 7.802, de 11 de julho de 1989.

De acordo com a Lei 7.802, agrotóxico e afins é definido como produtos e agentes de processos físicos, químicos ou biológicos, destinados ao uso no setor de produção, armazenamento e beneficiamento de produtos agrícolas (EMBRAPA, 2010).

2.2.3 Classificação dos agrotóxicos quanto à toxidade

De acordo com a EMBRAPA (2018), os agrotóxicos são classificados de acordo com seu potencial toxicológico, referente à Dose Média Letal (DL50), por via oral, representada por miligramas do ingrediente ativo do produto por quilograma de peso vivo, necessários para matar 50% da população de ratos (Tabela 2).

Tabela 2 – Identificação da classe toxicológica, classificação e cor da embalagem dos agrotóxicos com base na DL_{50}[1]

Classe	Classificação	Cor da faixa no rótulo da embalagem
I	Extremamente tóxico (DL_{50} menor que 50 mg/kg de peso vivo)	Vermelho vivo
II	Altamente tóxico (DL_{50} de 50 mg a 500 mg/kg de peso vivo)	Amarelo intenso
III	Medianamente tóxico (DL_{50} de 500 mg a 5.000 mg/kg de peso vivo)	Azul intenso
IV	Pouco tóxico (DL_{50} maior que 5.000 mg/kg de peso vivo)	Verde intenso

[1]A **dose letal (DL_{50})** é a dose de uma substância, expressa em mg/kg de peso vivo, necessária ingerir ou administrar para provocar a morte de pelo menos 50% da população em estudo.

Fonte da tabela: EMBRAPA, 2018.

De acordo com Granella *et al.* (2013) os agrotóxicos podem oferecer risco à saúde humana. Isso se deve principalmente pelo seu mau uso em aplicação inadequada, uso sem controle, da não observação de carências e do uso de ingredientes ativos não autorizados para as culturas.

2.2.4 Classificação dos agrotóxicos quanto à apresentação química

Os agrotóxicos possuem outra classificação, dessa vez, no aspecto da organização química dos ingredientes ativos e indicação do uso. De acordo com Baird e Cann (2011) os produtos químicos podem ser classificados como: inseticidas, herbicidas, fungicidas, acaricidas, moluscocidas, rodenticidas, bactericidas, entre outros.

Em relação à identificação química, os agrotóxicos são classificados de acordo com Mchinlay *et al.* (2008) como organoclorados (OCs), organofosforados (OFs), carbamatos (CARs), triazinas (TRIs) e piretróides (PIRs). Na classe dos OFs destacam-se principalmente os inseticidas e alguns herbicidas, entre os CARs os herbicidas e fungicidas, nas TRIs os herbicidas e nos PIRs os inseticidas

Agrotóxicos organoclorados (OCs) de acordo com Ledoux (2011) são eficazes contra uma variedade de insetos e foram amplamente utilizados em todo o mundo na agricultura e em animais até que países desenvolvidos restringiram o seu uso no final da década de 1970. Segundo Lázaro *et al.* (1996) esses poluentes têm alta estabilidade, baixa volatilidade, são apolares, lipofílicos e, consequentemente, apresentam persistência ambiental considerável com uma tendência para a bioacumulação, levando à contaminação dos gêneros alimentícios.

Para Pagliuca *et al*. (2005) os agrotóxicos organofosforados (OFs) são usados principalmente como inseticidas, são ésteres de ácido fosfórico com substituintes diferentes. Essas substâncias agem através da inibição da acetil-colinesterase, e por isso representam um risco à saúde humana (LEDOUX, 2011). Agrotóxicos carbamatos (CARs) são utilizados para o controle de um amplo espectro de insetos em todo o mundo (LlSKA *et al*., 1996). Carbamatos atuam como inibidores da acetil-colinesterase e podem levar a distúrbios neurológicos reversíveis (LEDOUX, 2011), e alguns são suspeitos de serem cancerígenos e mutagênicos (BOGLIALLI *et al*., 2006).

Para Stefanelli *et al.* (2009) os agrotóxicos nos animais tendem a bioacumulação em tecidos lipídicos, tornando-se potencial fonte de exposição humana através dos gêneros alimentícios. Pacáková *et al.* (1996) as triazinas (TRIs) estão entre os herbicidas mais utilizados na agricultura. A maioria deles são derivados de s-triazina (1,3,5 - triazina), mas alguns são baseados em 1,2,4-triazina. As triazinas são degradadas por processos químicos e biológicos em suas respectivas hidroxitriazinas (LlSKA *et al*., 1996).

As informações sobre a comercialização e uso dos agrotóxicos são reguladas pelos órgãos responsáveis pelos registros de autorização e fiscalizações dos ingredientes ativos no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento-MAPA, Ministério da Saúde-MS e Ministério do Meio Ambiente-IBAMA. O IBAMA divulga informações referentes a apenas 85 ingredientes ativos, que são aqueles que possuem no mínimo três empresas detentoras do registro, no intuito de preservar o sigilo comercial desses dados. Por outro lado, o Sistema de Agrotóxicos Fitossanitários-Agrofit do MAPA divulga dados referentes a mais de 400 ingredientes ativos, independentemente de questões de quantidade de empresas detentoras de registro (BRASIL, 2016).

Em 2017, de acordo com os dados do IBAMA (BRASIL, 2018), tinham sido registrados 259 novos produtos formulados, de acordo com dados extraídos do Sistema de Agrotóxicos do IBAMA. Os relatórios de produtos formulados recebidos abrangem um total de 329 ingredientes ativos. O ranking dos 10 ingredientes ativos mais vendidos no Brasil foram (toneladas de Ingrediente Ativo-IA), glifosato e seus sais (173.150,75), 2,4-D (57.389,35), mancozebe (30.815,09), acefato (27.057,66), óleo mineral (26.777,62), atrazina (24.730,90), óleo vegetal (13.479,17), dicloreto de paraquate (11.756,39), imidacloprido (9.364,57) e oxicloreto de cobre (7.443,62). Em relação às vendas por classes de usos dos produtos formulados em toneladas de ingrediente ativo (IA) estão os herbicidas (315.573,38) que corresponde a 58,45%, fungicidas (65.114,91) com 12,06%, inseticidas (54.544,00) com

10,10%, inseticidas, acaricidas (34.369,41) com 6,37% e acaricidas, fungicidas (25.437,24) com percentual de 4,71%.

Fluasifope-p-butílico é um herbicida seletivo e de ação sistêmica. Foi registrado no MAPA com classificação toxicológica medianamente tóxico III e considerado altamente perigoso (classe I) para o meio ambiente.

Flusilazol é um fungicida que aparece na lista internacional de pesticidas altamente perigosos, considerado banido por causar toxidade crônica como um tóxico reprodutivo (PAN, 2016). Esse pesticida foi detectado na cenoura, arroz, repolho e tomate no Programa de Análise de Resíduos de Agrotóxicos em Alimentos-PARA (ANVISA, 2016). De acordo com a EFSA (2013) a avaliação dos riscos para o consumidor é considerada apenas indicativa para o Flusilazol, porém, foi proibido alimentar o gado com palha de trigo/centeio (particularmente na Europa) ou folhas de beterraba sacarina.

Penconazol é um fungicida amplamente utilizado na agricultura e não se encontra na lista de pesticidas autorizados e não autorizados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA por apresentar elevado risco para a saúde. Segundo Mercadante *et al.* (2016) o penconazole (PEN) foi classificado como perigoso para os seres humanos e o meio ambiente. De acordo com Aksakal e Ciltas (2018), o penconazol é tóxico para uma variedade de organismos. Em seu estudo com peixes, a exposição ao penconazol induziu toxicidade ao desenvolvimento, eclosão tardia, sobrevivência reduzida e causou malformações.

Microbutanil é um fungicida sistêmico do grupo químico triazol com classificação toxicológica I, considerado extremamente tóxico. Não está autorizado na lista de agrotóxicos do Instituto de Defesa e Inspeção Agropecuária do Rio Grande do Norte-IDIARN, porém, encontra-se na lista de monografias autorizadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA.

Fenarimol é um fungicida sistêmico. Esse ingrediente ativo aparece na lista internacional de pesticidas por ser altamente perigoso. É considerado banido por causar possíveis distúrbio endócrino segundo a categoria 1 da União Européia-UE (PAN, 2016). Sabe-se de alguns trabalhos, como o de Castro *et al.* (2005) realizado em ratos *in vivo* afirmaram que a sensibilidade animal ao fenarimol é maior durante o período pós-natal e que o fenarimol pode agir principalmente no DNA celular através da exposição direta da ninhada através do leite. Assim, outros autores afirmam que o fenarimol possui atividade estrogênica e antiandrogênica e inibe a atividade da enzima aromatase *in vitro* (VINGGAARD *et al*., 2005; HINFRAY *et al*., 2006). Segundo Hinfray *et al*. (2006) ressalta que o fenarimol pode afetar o desenvolvimento sexual e reprodutivo de peixes.

Pirimifós-metílico é um pesticida organofosforado indicado para controle de insetos e ácaros. Apesar da sua toxidade química medianamente tóxico, é um potente inibidor da colinesterase e pode provocar intoxicações graves aos seres humanos. Sua indicação é para atividade agrícola como inseticida e acaricida. Porém, pode ser indicado também para uso domissanitário, como controle de baratas, moscas, mosquitos (adultos e larvas), pulgas e carunchos encontrados em residências, indústrias, escolas, estabelecimentos comerciais em geral, tais como restaurantes, lanchonetes, supermercados, armazéns e depósitos, repartições públicas, lixões, aterros sanitários e esgotos (BERGARD®). Segundo a descrição da monografia na lista da ANVISA, a venda é livre.

2.3 Importância dos produtos veterinários para a pecuária

A definição de produto veterinário encontra-se no Decreto nº 6.296, de 11/12/2007, que aprova o regulamento da Lei nº 6.198, de 26/12/1974, onde descreve produto de uso veterinário como toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada destinada a prevenir, diagnosticar, curar ou tratar doenças dos animais, independentemente da forma de administração, incluindo os antissépticos, os desinfetantes de uso ambiental, em equipamentos e em instalações de animais, os pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, higienizem, embelezem, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas (BRASIL, 2007).

De acordo com Fonseca e Santos (2000) o uso de medicamentos veterinários para promover o crescimento, controlar pragas, tratar e prevenir as enfermidades do gado de leite pode provocar a presença de resíduos potencialmente perigosos no leite e seus derivados. Seguindo o pensamento, os produtos veterinários podem ainda, segundo Ferreira (2012) causar problemas no processamento tecnológico de derivados lácteos.

Para o SENAR (2014) os principais medicamentos veterinários empregados em vacas leiteiras apresentam ação antimicrobiana, anti-inflamatória e/ou antiparasitária. Os antiparasitários são medicamentos de uso frequente na medicina veterinária para o controle de endo e/ou ectoparasitas, como vermes, carrapatos, bernes e moscas. Segundo Nero *et al.* (2007) dentre as classes de medicamentos antiparasitários mais utilizados, encontram-se as lactonas macrocíclicas, organofosforados, carbamatos, piretróides, benzimidazóis, nitroimidazóis, anticoccidianos, entre outras.

Especificamente, em relação ao uso dos carrapaticidas na bovinocultura de leite deve-se de acordo com Brito *et al.* (2010) a eficácia de diferentes bases carrapaticidas sobre as

populações de carrapato dos bovinos leiteiros com os princípios ativos como Amitraz, Cipermetrina, Deltametrina, Doramectina 1%, Ivermectina 1%, Abamectina 1%, Moxidectina 1%, Fipronil e Spinosad.

Um ponto relevante a ser observado sobre os agrotóxicos são os princípios ativos utilizados tanto na agricultura quanto na pecuária com apresentações comerciais diferentes dificultando o controle adequado dos órgãos fiscalizadores no mercado de compra e venda, em especial, os carrapaticidas utilizados na bovinocultura de leite. De acordo com Brito *et al.* (2010) o uso de carrapaticidas químicos ainda é na atualidade a principal ferramenta de controle para as infestações pelo carrapato dos bovinos.

Destaca-se na bovinocultura de leite, o uso de carrapaticidas para o controle e combate dos carrapatos e moscas do chifre. De acordo com Silva *et al.* (2012) esses produtos são formulados à base de princípios ativos considerados agrotóxicos, agentes químicos reconhecidamente prejudiciais para a saúde humana e para o ambiente. Segundo Brito *et al.* (2010) são de uso corrente carrapaticidas que têm como princípio ativo piretróides, organofosforados e amidinas, os quais permanecem no mercado por causa do baixo custo relativo destas bases e por ainda propiciarem o controle em algumas populações do carrapato dos bovinos.

Em relação ao uso de produtos na medicina veterinária, existem fragilidades a serem corrigidas em relação a informações sobre o descarte adequado obrigatório. De acordo com Silva *et al.* (2012) afirmam que falta a obrigatoriedade de se constarem informações nos rótulos visando à proteção do trabalhador e de terceiros, como indicação de medidas de segurança durante a manipulação de produtos.

2.4 Agrotóxicos, vias e portas de entrada nos bovinos

Existem vários caminhos para os agrotóxicos e produtos veterinários entrarem no corpo animal e deixarem resíduos na carne e leite bovino. Estudos demonstraram as principais vias de contaminação dos bovinos por agrotóxicos descritas por Kan (2009) como a contaminação de pastos, rações e cereais, contaminação do meio ambiente, uso de domissanitários nos currais e estabelecimentos de produção leiteira e uso de produtos veterinários no gado leiteiro.

De acordo com Goulart *et al.* (2008) os animais em lactação podem estar expostos a pesticidas por ingestão de alimentos contaminados, forragens, água, aplicação de pesticidas no corpo animal, em galpões de animais ou nas áreas de processamento de leite.

Na mesma linha de estudo, González Rodrigues *et al.* (2005) a contaminação de pastos e dos cereais utilizados na alimentação animal tem sua origem nos tratamentos e produtos aplicados às plantas, que podem ser contaminadas durante as pulverizações.

Novos registros de novas moléculas para uso na agricultura e na medicina veterinária são introduzidos anualmente no Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento-MAPA. Segundo Bastos *et al.* (2011) são registrados pelo MAPA cerca de 380 diferentes produtos veterinários formulados contendo agrotóxicos correspondentes a quinze diferentes ingredientes ativos de nove diferentes classes químicas, utilizados no combate aos parasitas.

Apesar da busca por alimentos orgânicos terem aumentado nos últimos anos, estudos demonstram a presença de agrotóxicos no leite orgânico. Segundo Granella *et al.* (2013) encontraram amostras de leite orgânico e convencional contaminadas com agrotóxicos. Uma vez que os agrotóxicos são excretados pelo leite, acabam chegando até o homem por meio do consumo do leite e dos produtos lácteos.

De acordo com Bedi *et al.* (2015) detectaram e identificaram a presença de resíduos de organoclorados (OCP) no leite e produtos lácteos.

Conforme estudos realizados por Costabeber *et al.* (2002) diante de um ambiente contaminado por agrotóxicos, o leite é um dos caminhos pelos quais os pesticidas organoclorados são excretados. Estudos de Bedi *et al.* (2015) constataram a presença de resíduos de HCH e DDT, piretróides e organofosforados em amostras de leite bovino, o que pode estar relacionado à aplicação inadequada de pesticidas na agropecuária.

2.4.1 Contaminação de pastagens, rações, grãos e cereais

De acordo com Mello e Silveira (2012) a contaminação dos produtos de origem animal pode ocorrer quando há ingestão de alimentos contaminados pelos animais de produção.

A contaminação de pastos e da alimentação animal tem sua origem nos tratamentos e produtos aplicados às plantas que podem ser contaminadas durante as pulverizações ou indiretamente por produtos residuais no solo como herbicidas, nematicidas e acaricidas (GONZÁLEZ-RODRIGUES, 2005; BASTOS *et al*. 2011).

Para baratear o custo da alimentação dos bovinos de leite tem-se buscado alternativas, principalmente de resíduos da agroindústria para alimentação animal. De acordo com Martinez (2007 e 2008) farelo de trigo e o bagaço de laranja são subprodutos importantes da

indústria de alimentos. Ambos, ricos em nutrientes, são fontes energéticas alternativas utilizadas na alimentação do gado leiteiro.

2.4.2 Contaminação de alimentos alternativos

A contaminação por agrotóxicos de alimentos alternativos para bovinos de leite deve ser levada em consideração na hora do manejo alimentar, principalmente aqueles subprodutos da agroindústria. De acordo com Melo *et al.* (2003) a exploração pecuária da região Nordeste é afetada pelas constantes secas e irregularidade das chuvas, uma vez que exige uma constância na produção e oferta de alimentos, principalmente os alimentos alternativos adaptados à região.

A disponibilidade de alimentos para bovinos de leite no Rio Grande do Norte é escassa e limitada, tornando a atividade economicamente instável e custeio elevado. A vegetação da caatinga e o período de seca constituem aspectos desafiadores para a produção de leite na região Semi-Árida. No entanto, alimentos alternativos são fornecidos como parte na dieta complementar dos bovinos de leite, principalmente como estratégia para diminuir os altos custos com alimentação. A utilização de refugos de frutas, como melancia, manga, banana, mamão, caule de bananeira, caule de mamão, entre outros cultivos de lavouras irrigadas são utilizadas como alimentos alternativos para os animais. Segundo Souza e Linhares (2008) o gado leiteiro tem como complementação alimentar o refugo de melão cultivado na própria fazenda ou adquirido de produtores da região.

O Brasil é um dos maiores produtores de frutas do mundo, as quais são destinadas basicamente ao consumo *in natura* e à produção de polpas. A região Nordeste, se destaca como produtora de frutas tropicais, gera um grande volume de resíduos agrícolas que são utilizados na alimentação animal e outra parte são desperdiçadas de forma inadequado no meio ambiente em lixões. Estudos como de Pereira *et al.* (2009) tem-se buscado o conhecimento de qualidade e viabilidade de uso desses resíduos para uso na alimentação animal.

Conforme estudos realizados por Melo *et al.* (2003) o uso de alimentos alternativos visa minimizar os custos de produção. Segundo Cruz *et al.* (2013) uso de subprodutos agroindústrias, como no caso, do processamento de frutas pode levar ao barateamento dos custos de produção desses animais e menor tempo de produção, já que a alimentação perfaz até 70% dos custos desta atividade.

Novas tecnologias estão sendo utilizadas para o aproveitamento dos subprodutos e refugos da agroindústria. Para Giordani *et al.* (2014) novas fontes alimentares como bagaços, farelos, cascas, caroços, os quais têm potencial para serem usados para alimentação animal, deixando de ser uma fonte de lixo orgânico. Os estudos de Araújo *et al.* (2016) observaram que a utilização racional desses resíduos pode contribuir para a redução dos custos com a alimentação dessa atividade.

De acordo com Cruz *et al.* (2013) a utilização de resíduos na alimentação de ruminantes pode constituir uma solução para algumas ameaças de poluição ambiental, devido a maioria desses serem armazenados de forma errônea ou eliminados de maneira inadequada no meio ambiente.

Em diferentes regiões do Brasil, frutas, partes delas ou ainda resíduos da indústria são utilizadas como alimentos alternativos para o gado de leite. De acordo com os estudos de Araújo *et al.* (2016) a manga, fruta tropical muito apreciada por seu sabor, aroma, coloração característica, atraente e com potencial nutricional e pode ser utilizado para compor as rações das diversas espécies de animais.

Outra cultura importante para a pecuária são os refugos do mamão que têm sido uma alternativa alimentar bastante utilizada na dieta de bovinos em áreas de fruticultura irrigada da região potiguar. Para Souza e Linhares (2008) os resíduos de frutas como o melão são aproveitados como potencialidades do local, objetivando fornecer alimento e nutrientes para os animais durante todo o ano. Já para Marques Neto e Ferreira (1984) apresentam restos de cultivos agrícolas, disponíveis por ocasião das colheitas e utilizados como volumoso na época de escassez de forragem. Segundo Souza e Linhares (2008) os resíduos culturais, como melão e melancia, que não se prestam para o consumo humano, são utilizados como alimento para animais.

O Rio Grande do Norte possui polos de produção da fruticultura irrigada e em algum momento parte desse excedente, como refugos, plantas ou partes dela (caules e folhas), são utilizadas na alimentação animal de forma alternativa, principalmente no período da seca. A área plantada dos cultivos agrícolas, seus respectivos consumos de agrotóxicos e predominância de lavoura agrícola foram de 175.913 hectares (56,7%), com utilização de 986.017 litros de consumo de agrotóxicos, distribuídos para o cultivo de cana (19%), feijão e milho (14%), melão (3%), banana (2%), melancia (2%), manga (1%), abacaxi (1%) e mamão (1%) (PIGNATI *et al*., 2017). Para Stoppelli e Magalhães (2005) muitos agrotóxicos repousam nas cascas das frutas e legumes. A grande maioria, no entanto, já age sistemicamente por toda a planta, inclusive nos frutos.

Dessa maneira, os subprodutos, refugo de frutas e restolho pós-colheita utilizados como alimentos alternativos na dieta dos animais podem oferecer risco de contaminação por agrotóxicos quando não observado o tempo de carência. De acordo com Tsiplakou *et al.* (2010) a presença de resíduos de agrotóxicos na alimentação animal é a principal fonte de contaminação por pesticidas nos produtos lácteos. Para o controle, deve-se evitar a contaminação dos alimentos para consumo animal.

2.4.3 Contaminação por produtos saneantes e domissanitários

A falta de informação e linguagem acessível nas embalagens e rótulos dos produtos químicos dificulta a entendimento dos riscos de contaminação por pesticidas por parte dos consumidores domésticos e produtores rurais. De acordo com Mello *et al.* (2015) os consumidores, na maioria das vezes, desconhecem as propriedades tóxicas dos componentes das formulações.

Faz parte da rotina sanitária de muitos estabelecimentos a utilização de saneantes e domissanitários em ambientes de criação e processamento do leite. De acordo com Beltrane e Machinski (2005) resíduos de substâncias químicas de limpeza podem permanecer nas tubulações, equipamentos e utensílios, sendo consequentemente transferidos para o leite, direta ou indiretamente. Segundo Mello e Silveira (2012) a contaminação dos produtos pode ocorrer quando há aplicação direta dessas substâncias nos animais, quando pesticidas usados no controle de pragas nos ambientes industriais são utilizados de maneira inadequada.

Há várias substâncias químicas ou preparações destinadas à higienização ou desinfecção de ambientes domésticos, coletivos, empresariais e industriais de uso comum. Para Mello e Silveira (2012) os pesticidas também podem ser utilizados no controle de pragas nos ambientes industriais e, por essa via, contaminar os utensílios utilizados no beneficiamento de derivados.

Produtos químicos são usados para o controle de vetores no ambiente domiciliar, currais, salas de produção, edificações, instalações e ambientes próximos a indústrias de alimentos são inseticidas principalmente do grupo químico dos piretróides e podem alcançar os alimentos e animais de produção. De acordo com a Lei 6360/76, em seu Art. 2º, identifica Produtos Saneantes Domissanitários e Afins como as substâncias ou preparações destinadas à higienização, desinfecção, desinfestação, desodorização, odorização, de ambientes domiciliares, coletivos e/ou públicos, para utilização por qualquer pessoa, para fins

domésticos, para aplicação ou manipulação por pessoas ou entidades especializadas, para fins profissionais (ANVISA, 1999).

Para Mello *et al.* (2015) os rótulos dos inseticidas utilizam uma linguagem técnica, informações visando a atender à legislação e desinformar o consumidor. Deveria haver, ao menos, a inclusão de frases de advertência como “Perigo, produto potencialmente tóxico”.

2.4.4 Contaminação por produtos veterinários

De acordo com Fagundes (1997) produtos veterinários são usados nos bovinos como substâncias antiparasitárias, vermífugos e larvicidas que podem acarretar problemas de saúde pública pela presença de seus resíduos, como as substâncias carcinogênicas, metronidazole e levamizole.

A fim de garantir a sanidade dos animais, diferentes medicamentos veterinários são utilizados para tratar e prevenir doenças. De acordo com Fonseca e Santos (2000) os produtos veterinários, quando administrados de forma incorreta, podem acarretar resíduos nos alimentos de origem animal e consequentemente causar efeitos adversos para a saúde do consumidor. Segundo Mello e Silveira (2012) a contaminação dos produtos de origem animal pode ocorrer quando há aplicação direta dessas substâncias nos animais.

De acordo com Bastos *et al.* (2011) observaram através de programas de monitoramento nacionais e outros trabalhos a presença de diversos princípios ativos em amostras de leite, e teores acima do limite máximo de resíduos para a substância ivermectina.

Nesse sentido, Nunes *et al.* (2017) o monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários no leite, como os antiparasitários, é importante para o consumidor, pois através dele existe maior segurança à população dos produtos que não apresentem risco à saúde.

Para Bastos *et al.* (2011) o diflubenzurom utilizado em produtos veterinários é amplamente utilizado na pecuária no combate à mosca do chifre. O seu uso nos animais é por via oral, sendo amplamente conhecida a capacidade dos seus resíduos de chegarem ao leite.

2.4.5 Contaminação do meio ambiente

Agrotóxicos e produtos veterinários podem contaminar o meio ambiente, como o solo, plantas e fontes de água, como também pode chegar a contaminar os animais que vivem no campo, no entorno da propriedade, principalmente se a atividade agrícola utilizar agroquímicos na lavoura, nas pastagens e nos animais como forma de controle de pragas,

doenças e plantas daninhas. De acordo com Soares e Porto (2012) os agrotóxicos acumulam-se na biota e contaminam água e solo. O uso constante, sem critérios técnicos adequados pode causar a contaminação do ambiente afetando o solo, o ar e as águas superficiais e subterrâneas.

De acordo com Flores *et al.* (2004) o controle químico de pragas reduziu o índice de doenças para homens e animais e incrementou a produção agrícola, esses agentes químicos podem permanecer ativos no meio ambiente por longos períodos, afetando os ecossistemas.

Segundo Domingues *et al*. (2004) ainda que os agrotóxicos proporcionem a produção de alimentos a um preço acessível, seu uso indiscriminado pode causar danos ao meio ambiente.

Para Silva *et al.* (2011) seja qual for o caminho do agrotóxico no meio ambiente, invariavelmente, o homem é seu potencial receptor, pois a maior parcela dos agrotóxicos utilizados, independentemente do modo de aplicação, termina atingindo o solo e as águas.

De forma direta, Londres (2011) afirma não existir uso de agrotóxicos sem a contaminação do meio ambiente que envolve a área "tratada" e, consequentemente, sem prejudicar as pessoas que trabalham ou vivem nesse entorno.

2.5 Leite contaminado e a saúde pública

Existe uma preocupação relevante por parte de pesquisadores nacionais e internacionais sobre a presença de resíduos de substâncias químicas no leite. Estudos como o Bedi *et al.* (2015) alertam sobre o perigo de alimentos contaminados com agrotóxicos ser um sério risco para a saúde pública. Além dos agrotóxicos, os antimicrobianos utilizados na medicina veterinária trazem preocupações na qualidade do leite é o que indica Costa e Lobato (2009) ocorrência de resíduos de antimicrobianos no leite tem sido objeto de preocupação constante por parte das autoridades sanitárias constituindo um sério problema na saúde pública.

De acordo com Pignati *et al*. (2017) o uso de agrotóxicos na agricultura brasileira é um problema de saúde pública, dadas as contaminações no ambiente, em alimentos e as intoxicações na saúde humana.

Para que seja considerado seguro, o leite deve estar isento de resíduos de medicamentos veterinários e agrotóxicos. Segundo Mello e Silveira (2012) em relação à preocupação e exigência dos consumidores por alimentos seguros, destacam-se as

intoxicações causadas por ingestão de produtos de origem animal que podem ocorrer quando os níveis de resíduos ou contaminantes estejam acima dos valores permitidos.

Segundo Granella *et al.* (2013) os agrotóxicos podem oferecer riscos à saúde humana. Isso se deve ao mau uso, sua aplicação inadequada, ao uso sem controle, à não observação de carências e ao uso de ingredientes ativos não autorizados para as culturas.

Para Casado *et al.* (2016) leite contendo resíduos de produtos veterinários com antiparasitários não deve ser comercializado ou consumido, pois pode acarretar efeitos nocivos à saúde, desenvolver resistência e impossibilitar a exportação dos produtos lácteos.

De acordo com Beltrane e Machinski (2005) os principais perigos químicos encontrados no leite são a aflatoxina M1, resíduos de medicamentos veterinários, metais, resíduos de praguicidas e as bifenilas policloradas. Deve-se alertar para os riscos à saúde humana.

Estudo realizado Vassilieff (2004) demonstrou a presença de resíduos de piretróides em duas de 12 amostras de leite retiradas de supermercados. Estudos como o de Martinez *et al*. (1997) têm demonstrado o risco à saúde associada à presença de resíduos de organoclorados no leite, como o hexaclorobenzeno, lindano, aldrin, dieldrin, heptacloro, clordano e o DDT.

Para Mello e Silveira (2012) o uso de pesticidas na agropecuária e a consequente contaminação dos alimentos de origem animal têm sido alvo de constante preocupação no âmbito da saúde pública.

Existe a preocupação por acúmulo de resíduos de pesticidas no organismo humano. De acordo com Ciscato *et al.* (2004) a incidência desses pesticidas no leite humano mostrou-se superior à verificada no leite de vaca. Excederam os valores estabelecidos pela legislação para o leite de vaca. Esse fato pode ser explicado pelo fenômeno da biomagnificação.

2.6 Monitoramento de resíduos no leite

Os agrotóxicos são utilizados tanto nas atividades agronômicas quanto na medicina veterinária, segundo Ferreira *et al.* (2012) resíduos de produtos veterinários são detectados em alimentos por utilização intensiva e inadequada, como pode ser verificado pela detecção do cloranfenicol e de outros medicamentos veterinários em concentrações acima do Limite Máximo de Resíduo – LMR

Para Tronco (2010) testes para detecção de resíduos no leite devem buscar a avaliação de resíduos de antimicrobianos, vermífugos, carrapaticidas, hormônios e desinfetantes com crescente importância nos programas de monitoramento e pagamento do leite.

O limite máximo de resíduo (LMR) de um praguicida é expresso em mg/kg, que pode estar legalmente presente nos alimentos ou em rações dos animais. De acordo com Castro (2004) os critérios para estabelecer o LMR de praguicidas em alimentos estão relacionados ao valor da Ingestão Diária Aceitável (IDA), que não pode ser ultrapassado, e a aplicação do produto de acordo com as boas práticas agrícolas.

No Brasil, a competência de definir os valores de LMR para medicamentos veterinários em alimentos é do Ministério da Saúde, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), que adota limites estabelecidos pelo Mercado Comum do Sul (MERCOSUL), Codex Alimentarius e União Europeia. Na tabela 9 (Anexos) estão descritos os antiparasitários com os valores de LMR, e na Tabela 10 (Anexos) estão descritos os agrotóxicos com os valores de LMR para os compostos químicos trabalhados nesse estudo.

Nos últimos anos o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA) criou o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal (PNCRC), e a ANVISA criou o Programa de Análises de Resíduos de Medicamentos Veterinários (PAMVet), com o objetivo de controlar os resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos através dos limites máximos de resíduos (LMRs). O PNCRC, instituído pela Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999, regulamenta os procedimentos para o monitoramento e a investigação dos níveis de resíduos e contaminantes nos setores de carne, mel, leite e pescado.

Segundo Ferreira (2012) o Pamvet iniciado em 2002, foi oficialmente instituído pela RDC nº 253, de 16 de setembro de 2003, e tem o propósito de avaliar os riscos do consumo de alimentos provenientes de animais em que foram utilizados medicamentos veterinários. De acordo com a ANVISA (2009) medicamentos veterinários que não estão inclusos nesses programas, adota-se as referências internacionais estabelecidas pelo Mercosul, Codex Alimentarius e União Europeia.

2.7 Métodos utilizados para identificação de resíduos de agrotóxicos e medicamentos veterinários

Para análises de resíduos de antiparasitários e agrotóxicos existem duas etapas fundamentais operacionalizadas nos laboratórios credenciados pela ANVISA e IMETRO.

Sobre a primeira etapa, o método de extração da matriz, de acordo com Meira (2015) existe a necessidade de métodos de análise rápidos, de baixo custo, que utilizem menores quantidades de solventes e apresentem resultados precisos e englobem o maior número de compostos possível em uma única análise.

Novos avanços para o método QuEChERS foram obtidos por Prestes *et al.* (2009) o método QuEChERS para extração ficou mais aplicado para a determinação de resíduos de agrotóxicos em amostras de alimentos, proporcionando recuperações aceitáveis para agrotóxicos ácidos, básicos e neutros.

De acordo com Anastassiades *et al.* (2003) o método QuEChERS é baseado na extração com acetonitrila seguida de uma etapa de partição obtida com a adição de sulfato de magnésio anidro.

Para Meira (2015) os métodos de análise de agrotóxicos QuEChERS (Quick, Easy, Cheap, Effective, Ruged and Safe) para tratamento da amostra e a cromatografia líquida ou gasosa, acopladas ao espectrômetro de massas em série para separação, identificação e quantificação.

Foi através dos resultados utilizando o método QuEChERS que novos trabalhos foram realizados. Avanços como estudos de Lehotay *et al.* (2005) onde desenvolveram a aplicação do método para aplicá-lo na determinação de resíduos de agrotóxicos em alimentos com até 20% de gordura (leite, ovos e abacate). De acordo com Anastassiades *et al.* (2003) para a limpeza do extrato, os autores utilizaram a extração em fase sólida dispersiva (D-SPE, do inglês *dispersive solid phase extraction*).

2.7.1 Método LC-MS/MS - Cromatografia a Líquido acoplada à Espectrometria de Massas

De acordo com Collins *et al.* (2006) técnicas cromatográficas estão entre os principais métodos de análise, especialmente em matrizes complexas, como fluidos biológicos, produtos naturais, sedimentos, leite e outras, devido à sua alta capacidade de separação dos componentes. Para Harris (2008) os sistemas clássicos de detecção para cromatografia líquida são: Detector de ultravioleta/visível (UV-VIS, do inglês *ultraviolet/visible*); detector por arranjo de diodos (DAD, do inglês *diode array detector*) e detector de fluorescência (FD, do inglês *fluorescence detector*).

Segundo Gross (2004) o princípio básico da espectrometria de massas é gerar íons de compostos orgânicos ou inorgânicos, separar esses íons de acordo com suas razões massa/carga (m/z) e detectá-los qualitativa e quantitativamente. Para Stachniuk e Fornal

(2006) o espectrômetro de massas é constituído por três componentes básicos: fonte de íons, analisador de massas e detector, sendo que os dois últimos são mantidos sob alto vácuo para evitar colisões acidentais com moléculas presentes no ar.

Lanças (2009) afirma que as fontes de ionização comumente utilizadas em LC-MS/MS são a eletronebulização, a ionização química à pressão atmosférica e ainda fotoionização à pressão atmosférica. Para Chiaradia *et al.* (2008) o emprego da técnica LC-MS/MS é vantajoso e eficiente, visto que é possível obter uma grande quantidade de informação estrutural acerca do analito, o que assegura sua identificação com maior exatidão em relação a outras técnicas cromatográficas.

Para Bolechová *et al*. (2015) nos últimos anos, a LC-MS/MS tem sido amplamente utilizada porque permite a análise de uma grande variedade de substâncias de diferentes classes simultaneamente em uma faixa de concentração de $\mu g\ kg^{-1}$ ou $\mu g\ L^{-1}$.

2.7.2 Método GC-MS/MS - Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

O método GC-MS/MS para Coscollà *et al*. (2011) nos últimos anos a aplicação da espectrometria de massas em série (MS/MS) tem sido considerada uma ferramenta inovadora, com alta seletividade e alta detectabilidade.

De acordo com Collins *et al.* (2006) a característica básica para analisar um determinado composto por cromatografia gasosa é que este seja volátil e termicamente estável. A separação ocorre entre uma fase estacionária (sólida ou líquida) e uma fase móvel (gasosa). Segundo Ledoux (2011) outra característica do método da cromatografia gasosa-GC é que pode ser combinado com diferentes tipos de métodos de detecção, dependendo principalmente da classe de agrotóxicos que se deseja analisar.

Para Chiaradia *et al.* (2008) a MS/MS é a técnica espectrométrica que utiliza dois estágios de espectrometria de massas, onde um deles é usado para isolar o íon de interesse e o outro é usado para estabelecer uma relação entre este íon de interesse isolado e outros íons.

2.7.3 Validação dos métodos empregados LC-MS/MS e GC-MS/MS

Em 2003, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e o Instituto Nacional de Metrologia Normalização e Qualidade Industrial (INMETRO) disponibilizaram o

Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos e um compêndio de orientações sobre validação de métodos de ensaios químicos, respectivamente.

De acordo com a ANVISA (2003) o objetivo da validação do método é demonstrar que ele é apropriado para a finalidade pretendida, garantindo, através de estudos experimentais, que o método atende às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Para Lanças (2004) deve-se tornar legítimo ou legal e diminuir os fatores que levam a imprecisão ou inexatidão de um dado gerado.

2.7.4 Limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ) do instrumento e do método

De acordo com Bandeira (2014) o limite de detecção corresponde à menor quantidade de um analito que pode ser detectada, não necessariamente quantificada como um valor exato. É a menor concentração do analito, diferenciada do ruído do sistema com segurança.

Para Ribani *et al*. (2004) é estabelecida uma concentração mínima na qual a substância pode ser facilmente detectada. A relação sinal-ruído pode ser de 3:1 ou 2:1, proporções geralmente aceitas como estimativas do limite de detecção.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Locais da coleta e número de amostras

Os locais das coletas das amostras consistiram em ambientes de produção do leite, venda tradicional no varejo em mercados públicos (cru ou *in natura*) e em supermercados (pasteurizado integral). O leite *in natura* foi coletado diretamente do produtor rural nos municípios de Angicos, Ipanguaçu, Pendências, Assú, Apodi, Baraúna e Mossoró, como também em pontos tradicionais de vendas, como os mercados públicos. As amostras de leite pasteurizado integral foram coletadas em mercadinhos e supermercados das cidades de Natal, Mossoró, Caicó e Pau dos Ferros.

Foram coletadas 35 amostras de leite bovino no período de dezembro de 2017 a maio de 2018. Sendo 20 amostras de leite cru e 15 amostras de leite integral pasteurizado.

As amostras foram transferidas para recipientes de polipropileno devidamente esterilizados, identificadas, armazenadas em freezer (-20ºC) para conservação. Posteriormente, foram devidamente armazenadas em caixa de isopor com gelo e enviadas para o Laboratório de Análises de Resíduos (LARP) da UFSM para análises.

As amostras foram identificadas com “A_” e o número da amostra correspondente. Duas (5,8%) amostras de leite cru foram selecionadas para o teste controle, trata-se de leite orgânico bovino da Fazenda Escola do Campus Ipanguaçu do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte (IFRN).

Segundo a Secretaria de Agricultura do Estado do Rio Grande do Norte, existem aproximadamente 20 municípios com presença de indústria de beneficiamento de leite. Foram selecionadas dez (50%) empresas para coleta das amostras de leite integral pasteurizado, sendo localizadas nos municípios de Apodi, Angicos, Mossoró, São Gonçalo do Amarante, Brejinho, Santo Antônio, Currais Novos, São Francisco do Oeste, São João do Sabugi e São José do Seridó, no Estado do Rio Grande do Norte. Algumas indústrias de beneficiamento de leite não comercializavam o leite processado, apenas o forneciam para o “Programa do Leite Potiguar”, que atende ao programa social do Governo do RN.

3.2 Métodos utilizados para detecção de resíduos no leite

O método LC-MS/MS foi empregado para determinação e quantificação de resíduos de produtos de uso veterinário, como os antiparasitários, em amostras de leite bovino. O método GC-MS/MS foi empregado para determinação e quantificação de agrotóxicos de uso agrícola em amostras de leite bovino.

Durante o processo de validação, avaliaram-se os seguintes parâmetros analíticos: limite de detecção (LOD) e limite de quantificação (LOQ). As análises foram realizadas no Laboratório de Análises de Resíduos de Pesticidas (LARP) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM).

3.2.1 Aplicação do método LC-MS/MS – Cromatografia a Líquido acoplada à Espectrometria de Massas

O método de extração neste trabalho seguiu-se o método QuEChERS modificado, proposto por Prestes (2009) onde utilizou-se para a determinação simultânea de agrotóxicos e medicamentos veterinários em alimentos de origem animal com determinação por LC-MS/MS.

Os procedimentos laboratoriais deste trabalho foram realizados no Laboratório de Análises de Resíduos de Pesticidas (LARP) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria no Rio Grande do Sul (UFSM).

3.2.1.1 Analitos em estudo

A relação dos 53 analitos em estudo, com informações de suas classes e grupos químicos, estão descritos na Tabela 11 (Anexos).

3.2.1.2 Preparação das soluções

A descrição do preparo de soluções dos analitos em estudo é apresentada na Tabela 12 (Anexos).

Seguiu-se o método realizado no Laboratório de Análises de Resíduos de Pesticidas (LARP) desenvolvido por Prestes (2009) para determinação simultânea de resíduos de agrotóxicos e medicamentos veterinários em alimentos de origem animal (leite, rim, fígado carne e ovo) por LC-MS/MS, utilizando método de extração QuEChERS modificado.

O método usado pelo LARP consistiu em 10g de amostra, extraídas com 10mL de acetonitrila acidificada com 1% de ácido acético (v/v). A etapa de partição foi realizada com 4g de MgSO4 e 1,7g de NaAc. Para a etapa de limpeza, foram utilizados MgSO4 e C18.

3.2.2 Aplicação do método GC-MS/MS – Cromatografia a Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas

3.2.2.1 Analitos em estudo

Foram analisados 106 analitos ou compostos químicos. Os analitos estão descritos na Tabela 13 (Anexos) de acordo com o grupo químico, classe e classificação toxicológica dos agrotóxicos.

3.2.2.2 Preparo de amostra para análise de resíduos de agrotóxicos em leite

A metodologia consistiu na otimização e validação do método QuEChERS modificado para a extração de resíduos de agrotóxicos em leite bovino integral e quantificação por GC-MS/MS. Os parâmetros analíticos avaliados na etapa de validação foram: linearidade, precisão (repetitividade e precisão intermediária), exatidão, limite de detecção (LOD), limite de quantificação (LOQ) e efeito matriz. Os procedimentos laboratoriais deste trabalho foram realizados no Laboratório de Análises de Resíduos de Pesticidas (LARP) do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Maria no Rio Grande do Sul.

Para o procedimento de extração do método QuEChERS modificado, seguiu-se a metodologia utilizada no LARP. A amostra (leite integral) foi homogeneizada por agitação manual e em seguida mediu-se 5,0mL (com macropipetador) diretamente em tubos de polipropileno (capacidade 50mL). Logo após, efetuaram-se as fortificações nos três níveis de concentração (10,0; 25,0 e 50,0µg L-1) para todos os compostos analisados. Após a fortificação, as amostras foram homogeneizadas através de agitação manual por 1 minuto. Após 1 hora adicionou-se em cada tubo 5,0mL de acetonitrila acidificada com 1% de ácido acético (v/v) e agitou-se manualmente por mais 1 minuto. Em seguida, acrescentou-se 2,0g de MgSO4 anidro e 0,85g de acetato de sódio. Repetiu-se a agitação manual por 1 minuto, assegurando-se da completa interação entre o extrato líquido e os reagentes sólidos, com posterior etapa de centrifugação a 3400 rpm, durante 8min.

Conforme utilizado por Bandeira (2014) a limpeza dispersiva consistiu em diferentes combinações de MgSO4, C18, PSA e precipitação a baixa temperatura, seguidas de agitação e posterior centrifugação em tubos eppendorf de 2mL a 10000 rpm por 3 minutos à temperatura de 10°C.

Em seguida aos procedimentos iniciais das amostras no LARP, deu-se o preparo individualmente de 10mL da solução analítica estoque 1000mg L^{-1} de cada agrotóxico, considerando a pureza dos padrões sólidos. A massa do padrão sólido pesado foi dissolvida em acetonitrila grau HPLC, as soluções de estoque foram armazenadas em frascos âmbar a temperatura de -18ºC. Após o procedimento, foram preparadas soluções analíticas individuais de cada composto em estudo, na concentração de 100,0mg L-1 em acetonitrila. A partir dessas soluções, preparou-se uma mistura na concentração 10,0mg L-1 contendo todos os compostos (em acetonitrila). A partir da solução padrão 10,0mg L-1, preparou-se uma mistura na concentração 1,0 mg L-1. O padrão de substituição, bem como os padrões internos, foi preparado separadamente e na concentração de 5,0mg L-1. O padrão de substituição foi

adicionado antes do procedimento de extração e na quantidade de 25µL. Os padrões internos foram adicionados em 400µL do extrato final, na quantidade de 10µL. Para injeção no sistema GC-MS/MS, as soluções analíticas foram preparadas nas concentrações de 1,0; 2,0; 5,0; 10,0; 25,0; 50,0; 75,0; 100,0; 150,0 e 200,0µg L-1 para todos os compostos em acetonitrila e no extrato da matriz (leite).

A etapa de limpeza no LARP consistiu em 1,0mL de extrato proveniente da extração, C18, PSA e MgSO4. Os tubos eppendorf foram agitados por 1 minuto em vortex e em seguida centrifugados. Ao retirar o extrato do tubo de eppendorf, o mesmo foi filtrado com filtro de nylon de 13mm de diâmetro e 0,2µm de porosidade. Em seguida, procedeu-se de acordo com Bandeira (2014) à instrumentação foi realizada no sistema GC-MS/MS triplo quadrupolo equipado com cromatógrafo a gás CP 3800. Em modo de monitoramento de reações selecionadas e sistema de aquisição de dados através do software MS Workstation 6.4.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para detecção de antiparasitários em 35 amostras de leite bovino, observou-se ausência de resíduos em todas as amostras analisadas para o escopo de 53 compostos estudados para o método LC-MS/MS (Tabela 3).

A Tabela 3 demonstra os compostos químicos antiparasitários utilizados na metodologia LC-MS/MS, valores dos Limites de Detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ).

Tabela 3 – Resíduos de produtos veterinários em amostras de leite bovino empregando o método LC-MS/MS para 53 compostos químicos com ação antiparasitária em Limites de Detecção (LOD) e Limite de Quantificação (LOQ).

	Detecção	**Quantificação**	**Período e Amostras dezembro/2017 a maio 2018**
Compostos	**LOD (mg L^{-1})**	**LOQ (mg L^{-1})**	1 a 35
Albendazole	0,006	0,02	n.d.
Azinfós metílico	0,006	0,02	n.d.
Carbaril	0,012	0,04	n.d.
Carbofurano	0,006	0,02	n.d.
Cialotrina	0,006	0,02	n.d.
Cipermetrina	0,03	0,1	n.d.

Clopidol	0,006	0,02	n.d.
Clorfenvinfós	0,006	0,02	n.d.
Clorpirifós etílico	0,006	0,02	n.d.
Closantel	0,006	0,02	n.d.
Diaveridina	0,006	0,02	n.d.
Diazinona	0,006	0,02	n.d.
Diclazuril	0,006	0,02	n.d.
Diclorvos	0,03	0,1	n.d.
Diflubenzuron	0,006	0,02	n.d.
Dimetoato	0,006	0,02	n.d.
Doramectina	0,012	0,04	n.d.
Emamectina	0,006	0,02	n.d.
Eprinomectina	0,006	0,02	n.d.
Etiona	0,006	0,02	n.d.

	Detecção	**Quantificação**	**Período e Amostras dezembro/2017 a maio de 2018**
Compostos	**LOD (mg L^{-1})**	**LOQ (mg L^{-1})**	1 a 35
Etopobato	0,006	0,02	n.d.
Febantel	0,006	0,02	n.d.
Febendazole	0,006	0,02	n.d.
Fipronil	0,006	0,02	n.d.
Forato	0,006	0,02	n.d.
Fosmete	0,006	0,02	n.d.
Imidacloprido	0,006	0,02	n.d.
Levamisole	0,006	0,02	n.d.
Lufenuron	0,006	0,02	n.d.
Maduramicina	0,006	0,02	n.d.
Malationa	0,006	0,02	n.d.
Mebendazol	0,006	0,02	n.d.
Metomil	0,006	0,02	n.d.
Monocrotofós	0,006	0,02	n.d.
Moxidectina	0,006	0,02	n.d.
Nicarbazin	0,006	0,02	n.d.
Oxifendazole	0,006	0,02	n.d.

Parationa	0,012	0,04	n.d.
Permetrina cis	0,006	0,02	n.d.
Permetrina trans	0,006	0,02	n.d.
Piretrina I	0,012	0,04	n.d.
Piretrina II	0,006	0,02	n.d.
Pirimicarbe	0,006	0,02	n.d.
Praziquantel	0,006	0,02	n.d.
Propoxur	0,006	0,02	n.d.
Robenidina	0,006	0,02	n.d.
Spinosad A	0,006	0,02	n.d.
Sulfadimetoxina	0,006	0,02	n.d.
Teflubenzuron	0,012	0,04	n.d.
Tiabendazol	0,006	0,02	n.d.
	Detecção	**Quantificação**	**Período e Amostras dezembro/2017 a maio de 2018**
Compostos	**LOD (mg L^{-1})**	**LOQ (mg L^{-1})**	01 a 35
Triclabenzadol	0,006	0,02	n.d.
Triclorfon	0,006	0,02	n.d.
Trimetropim	0,006	0,02	n.d.

Legenda: n.d-não detectável.

Fonte: Banco de dados do autor.

Não houve detecção de resíduos de antiparasitários nas 35 amostras de leite analisadas para 53 compostos testados. Apesar da ausência de resíduos de antiparasitários nas amostras de leite analisadas, não se permite afirmar que a população esteja segura em relação ao risco, isso porque existem outros antiparasitários não inseridos no escopo deste estudo. Os resultados corroboram com os dados de Mendes *et al*. (2008) por não encontrarem resíduos de medicamentos veterinários no leite, defendem que a ausência de resíduos nas amostras analisadas não permite afirmar que a população esteja livre do problema dos resíduos.

Bovinos produtores de leite são frequentemente tratados com medicamentos veterinários, podendo deixar resíduos no leite. Dessa forma, leite contendo resíduos de antiparasitários não deve ser comercializado ou consumido, pois pode acarretar efeitos nocivos à saúde. Entre esses, segundo Casado *et al.* (2016) citam reações alérgicas, tóxicas ou microbiológicas, anemias, problemas no fígado, no rim, no aparelho reprodutivo, efeitos

carcinogênicos e teratogênicos e resistência e impossibilidade de exportação dos produtos lácteos.

Analisaram-se 23 amostras de leite por Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas com analisador quadrupolar GC-MS/MS. Destas, observaram-se resíduos quantificáveis em cinco amostras (22%), sendo três (60%) em leite pasteurizado integral e duas (40%) em leite cru, sendo sete (6,6%) compostos químicos diferentes. São eles: fenarimol, flusilazol, fluasitope-p-butírico, microbutanil, penconazol, pirimifós-metílico e tebufempirade. Todos são indicados para atividade agrícola. O flusilazol, penconasol e tebufempirade não são autorizados pela ANVISA. A presença destes indica um comércio clandestino (Tabela 4).

Tabela 4 – Resíduos de agrotóxicos em amostras de leite bovino empregando o método GC-MS/MS para 106 compostos químicos com ação praguicida em limites de detecção (LDO) e quantificação (LOQ).

Amostras	Agrotóxicos	LOD ($mg\ L^{-1}$)	LOQ ($mg\ L^{-1}$)	Concentração detectada em $mg\ L^{-1}$
A_13, A_14	Fenarimol	0,0003	0,0010	0,0019
A_15	Fenarimol	0,0003	0,0010	0,0013
A_13	Flusilazol	0,0003	0,0010	0,0010
A_36	Fluasifope-P-butílico	0,0003	0,0010	0,0011
A_13	Microbutanil	0,0003	0,0010	0,0018
A_14	Microbutanil	0,0003	0,0010	0,0019
A_15	Microbutanil	0,0003	0,0010	0,0013
A_14	Penconazol	0,0003	0,0010	0,0010
A_15	Pirimifós-metílico	0,0003	0,0010	0,0034
A_13	Tebufempirade	0,0003	0,0010	0,0010
A_14	Tebufempirade	0,0003	0,0010	0,0012
A_19	Tebufempirade	0,0003	0,0010	0,0011

Legenda: LOQ – Limite de quantificação do método; LOD – Limite de detecção do método.

Fonte: Banco de dados do autor.

As amostras de leite que apresentaram resíduos de agrotóxicos com valores quantificáveis pelo instrumento utilizado foram A_13, A_14, A_15, A_19 e A_36.

Duas amostras, A_14 e A_15, identificadas como leite cru, foram obtidas de dois produtores rurais da Mesorregião Central e de municípios diferentes. Na amostra A_14 foram

detectados quatro agrotóxicos diferentes, sendo eles fenarimol, microbutanil, penconazol e o tebufempirade. Na amostra A_15, detectaram-se três pesticidas, sendo eles fenarimol, microbutanil e pirimifós-metílico. Os dois produtores rurais utilizam subprodutos da monocultura do mamão (fruto e caule) e melão (refugo) na alimentação do gado, o que de certa forma pode existir uma correlação, visto ser frequente o uso de agrotóxicos no plantio dessas culturas. Os produtores rurais identificados como A_14 e A_15 são fornecedores de leite para a indústria de beneficiamento de leite, identificada aqui como A_13.

As três amostras (28%) A_13, A_19 e A_36 são procedentes de leite pasteurizado integral. Na amostra A_13 foram identificados três resíduos de agrotóxicos, são eles: fenarimol, flusilazol, tebufempirade. Nas amostras A_19 e A_36 detectaram-se resíduos de ingredientes ativos para tebufempirade e fluasifope-p-butílico, respectivamente. As três amostras são oriundas de duas mesorregiões das quatro existentes no RN.

Sabe-se que o processo de pasteurização não é suficiente para destruir totalmente os resíduos dos agrotóxicos detectados no leite, corroborando com Abou Donia *et al*. (2010) onde observaram resultados revelaram que o tratamento e o processamento do leite não têm impacto significativo sobre a concentração de resíduos de agrotóxicos organoclorados em relação à concentração encontrada no leite antes do tratamento e após o processamento. Estudo realizado por Bastos *et al.* (2015) detectaram resíduos de organofosforados em amostras de leite fluido, mesmo após os processos de pasteurização, esterilização e secagem demostra a grande estabilidade química desses compostos.

Nero *et al.* (2007) analisaram 209 amostras de leite de vaca *in natura*, obtidas em São Paulo (Botucatu), Paraná (Londrina), Minas Gerais (Viçosa) e Rio Grande do Sul (Pelotas) e encontraram resíduos de OPs (organofosforados) e/ou carbamatos em 93,8% das amostras avaliadas. Outros autores detectaram resíduos de agrotóxicos em leite cru e pasteurizado como Bastos *et al*. (2015) coletaram 201 amostras de leite fluido (UAT e pasteurizado) e 107 amostras de leite em pó oriundas de diversos Estados para pesquisa de agrotóxicos. Ressalta-se que neste estudo aproximadamente 50% das amostras apresentaram algum tipo de resíduo.

Estudo como o de Ciscato *et al.* (2002) avaliaram a presença de 23 resíduos de agrotóxicos de diferentes classes em leite de vaca consumido em São Paulo. Foram analisadas 94 amostras de leite pasteurizado, sendo que 8,5% destas estavam contaminadas com endosulfan (alfa e beta).

A Tabela 5 apresenta a classificação dos agrotóxicos detectados, o grupo químico pertencente, classe química e toxidade química que representam.

Tabela 5 - Classificação dos agrotóxicos de acordo com o grupo, classe e toxidade química.

Agrotóxicos	Grupo Químico	Classe	Toxidade
Fenarimol	Pirimidinil carbinol	Fungicida	III
Flusilazol	Triazol	Fungicida	III
Fluasifope-P-butírico	Ácido ariloxifenoxipropiônico	Herbicida	III
Microbutanil	Triazol	Fungicida	I
Penconazol	Triazol	Fungicida	III
Pirimifós-metílico	Organofosforado	Inseticida e Acaricida	III
Tebufempirade	Pirazolium	Acaricida	III

Fonte: Banco de dados do autor.

Dos pesticidas detectados, somente o herbicida fluasifope-p-butílico tem autorização para comercialização, de acordo com a lista dos produtos cadastrados no Instituto de Defesa e Inspeção Agropecuária do Estado do RN (IDIARN, 2018). Têm autorização pela ANVISA os agrotóxicos fluasifope-p-butílico, microbutanil, fenarimol e o pirimifós-metílico, sendo excluídos os ingredientes ativos flusilazol, penconasol e tebufempirade. Para a lista internacional, apenas o microbutanil tem autorização para uso na agricultura (PAN, 2016).

Achado semelhante foi encontrado pela pesquisa da ANVISA, onde foram encontrados níveis elevados de resíduos de agrotóxicos em um terço das frutas, vegetais e hortaliças analisadas entre 2011 e 2012. O pesticida detectado tebufempirade nunca foi registrado no Brasil e para Rigotto *et al*. (2014) pode estar relacionado à facilidade de contrabando e por descontrole por parte das políticas públicas.

Portanto, os agrotóxicos que nunca foram registrados e não têm autorização de uso no Brasil, como o flusilazol, penconazol e tebufempirade, certamente entraram de forma irregular no Rio Grande do Norte. De acordo com Gottems (2017) o contrabando e a falsificação de agrotóxicos implicam riscos à saúde humana, ameaçam a segurança alimentar e o consumidor, impõem riscos ao meio ambiente e ainda prejudicam o mercado de trabalho.

A Tabela 6 aponta as concentrações de resíduos de agrotóxicos detectadas e quantificadas nas amostras de leite de acordo com os valores aceitáveis dos órgãos reguladores.

Tabela 6 – Agrotóxicos, níveis de concentrações identificadas e o controle de qualidade de acordo com o regulamento de referência.

Agrotóxicos	Concentração detectada em mg L^{-1}	LMR (mg/kg)			
		ANVISA	CODEX	EUA	EU
Fenarimol	0,0013 - 0,0019	20	-	-	0.01
Flusilazol	0,0010	50	0.01	-	-
Fluasifope-P-butílico	0,0011	-	-	-	0.01
Microbutanil	0,0013 - 0,0019	-	0.01	0.2	0.01
Penconazol	0,0010	-	0.01	-	0.01
Pirimifós-metílico	0,0034	-	0.01	-	0.05
Tebufempirade	0,0010 – 0,0012	-	-	-	0.05

Fonte: Banco de dados do autor.

Apesar de as concentrações de resíduos detectáveis das amostras analisadas estarem abaixo do Limite Máximo de Resíduo (LMR) neste estudo, elas chamam a atenção por terem sido detectáveis no leite. Tendo em vista se tratar de agrotóxicos proibidos ou sem registros na ANVISA, oferecendo risco para a saúde dos consumidores, animais e meio ambiente.

Detectaram-se também resíduos em 12 amostras (52%) em concentração abaixo do limite quantificável (<LOQ), sendo cinco (22%) em leite pasteurizado e sete (30,4%) em leite cru, sendo 22 pesticidas diferentes detectados (20,8%), mas não quantificáveis. Todas as amostras foram consideradas satisfatórias, abaixo do Limite Máximo de Resíduo (LMR) (Tabela 7).

A Tabela 7 apresenta amostras de leite com resíduos de pesticidas em concentrações abaixo do <LOQ, grupo químico pertencente, classe e toxidade dos agrotóxicos testados.

Tabela 7 - Resíduos de agrotóxicos através do método GC-MS/MS para amostras de leite bovino com limite abaixo <LOQ na concentração detectada em mg L^{-1}.

Amostras	Agrotóxicos	Grupo	Classe	Toxidade	Uso Agrícola
19	Boscalida	Anilida	Fungicida	III	Sim
19	Bupirimato	Pirimidina	Fungicida	III	Proibido*
13	Ciproconazol	Triazol	Fungicida	III	Sim
13, 32	Diazinona	Organofosforado	Inseticida/ Acaricida	II	Sim
16, 17, 19	Fenarimol	Pirimidinil Carbonil	Fungicida	III	Sim
Amostras	Agrotóxicos	Grupo	Classe	Toxidade	Uso Agrícola
13	Fenpropimorfe	Morfolina	Fungicida	II	Sim
20, 30	Fluasifope-P-butílico	Ácido Ariloxifenoxipropiônico	Herbicida	III	Sim
19	Fluquinconazol	Triazol	Fungicida	III	Sim
13	Flutriafol	Triazol	Fungicida	III	Proibido*
15, 17	Heptacloro	Organoclorado	Inseticida	I	Proibido*
15, 20	Hexaclorobenzeno-beta	Organoclorado	Inseticida	I	Proibido*
13	Hexaconazol	Triazol	Fungicida	III	Sim
19	Metoxicloro, P, P'-	Organoclorado	Inseticida/ acaricida	I	Proibido*
13, 14, 15	Nuarimol	Pirimidicna	Fungicida	III	Proibido*
13, 15	Penconazol	Triazol	Fungicida	III	Proibido*
35	Pendimetalina	Dinitroanilina	Herbicida	III	Sim
31	Pirimifós-metílico	Organofosforado	Inseticida/ Acaricida	III	Agrícola/domissanitário
13, 14	Propiconazol II	Triazol	Fungicida	II	Sim
15, 16, 17, 31	Tebufempirade	Pirazolium	Acaricida	III	Proibido*
19, 29	Tetraconazol	Triazol	Fungicida	II	Sim
17	Trifluralina	Dinitroanilina	Herbicida	III	Sim
15	Vinclozolina		Fungicida		Proibido*

Legenda: *ANVISA – não autorizado. <LOQ – abaixo do limite quantitativo. Fonte: Banco de dados do autor.

Observou-se que 100% dos ingredientes ativos detectados são indicados em suas formulações para uso na atividade agrícola. Os resíduos de Diazinona/Diazinon detectado na A_13 foram observados em estudos realizados por Bastos *et al*. (2011) trata-se de um organofosforado utilizado em citros, maçã e em produtos formulados na área animal com uso em bovinos por classe terapêutica em ectoparasiticidas.

Os ingredientes ativos bupiramato, nuarimol e heptaclorobenzeno-beta não estão registrados na lista de agrotóxicos autorizados, como também não estão na lista das monografias excluídas da ANVISA. Já os agrotóxicos heptacloro, metoxicloro, p, p' e vinclozolina estão presentes na lista das monografias excluídas da ANVISA.

O heptacloro detectado no leite bovino é considerado poluente orgânico persistente (POPS). É um inseticida organofosforado, moderadamente tóxico e pode ser empregado como domissanitário. Resíduos deste composto pode ser encontrado nos alimentos de acordo com estudo realizado por Castilla-Pinedo *et al*. (2010) apesar do uso de muitos compostos organoclorados terem sido proibidos foram detectados em duas marcas comerciais de leite pasteurizado Heptacloro, Lindano, Aldrin, Dieldrin, Epóxido de Heptacloro, Endrina, p, p'-DDT e seus metabólitos.

Resíduo de Hexaclorobenzeno (BHC) identificado no leite bovino trata-se de um agrotóxico proibido no Brasil. O BHC é um dos poluentes ambientais mais perigosos e sua contaminação pode comprometer o solo, plantas, mananciais hídricos e diferentes criações de animais. Nas propriedades rurais, o BHC acaba sendo deixado em locais impróprios como observado por Marçal *et al*. (2016) alguns produtores rurais armazenam esse veneno em barracões desprotegidos, o que pode provocar acidentes para seres vivos, tanto ao homem como aos animais, e foi comprovado um surto por toxidez com a morte de 15 bovinos adultos.

Para Falandysz *et al*. (2004) compostos organoclorados presentes no leite bovino, por serem lipofílicos, dificilmente são metabolizados e por isso a exposição de organismos vivos a esses compostos proporciona a acumulação e a persistência destes nos tecidos adiposos. Sendo assim, Losada *et al*. (1996) compostos orgânicos persistentes como os organoclorados concentram-se na gordura do leite. Para Heck *et al*. (2007) sua presença em produtos lácteos pode refletir a contaminação ambiental da região e ser de grande valor para o conhecimento científico e para a saúde pública.

De acordo com Martinez *et al.* (1997) existem riscos à saúde associada à presença de resíduos de organoclorados no leite, como o hexaclorobenzeno, lindano, aldrin, dieldrin, heptacloro, clordano e o DDT. Para Mídio e Martins (2000) o risco toxicológico deve-se à ação neurotóxica e hepatocarcinogenicidade dos organoclorados. Já Ciscato *et al*. (2002)

constataram que os agrotóxicos organoclorados foram proibidos em muitos países a partir de 1970, e estudos de monitoramento têm mostrado que a presença desses resíduos tem diminuído com o passar dos anos.

A Tabela 8 demonstra as amostras com detecção de agrotóxicos por grupos químicos de importância em saúde pública e para o meio ambiente, de acordo com o limite detectável e quantificável LOQ e não quantificável <LOQ e o total de ingredientes ativos detectados nas amostras de leite analisadas.

Tabela 8 – Resíduos de agrotóxicos no leite, segundo o tipo da amostra, grupo químico pertencente e Limites Quantificáveis (LOQ) e (<LOQ).

Tipo Amostra	Amostras	Grupo Químico	LOQ	<LOQ	Total
Pasteurizado	A_13	2 – Organoclorados	3	8	11
Pasteurizado	A_19	1 – Organoclorado	2	6	8
Pasteurizado	A_30	-	0	1	1
Pasteurizado	A-29	-	0	1	1
Pasteurizado	A_31	1 – Organofosforado	0	2	2
Pasteurizado	A_36	-	2	0	2
Cru	A_14	-	4	2	6
Cru	A_15	1 – Organofosforado 2 – Organoclorados	4	6	10
Cru	A_16	-	0	2	2
Cru	A_17	-	0	4	4
Cru	A-20	1 – Organoclorado	0	2	2
Cru	A_32	1 – Orgafosforado	0	1	1
Cru	A_35	-	0	1	1

Fonte: Banco de dados do autor.

Das 23 amostras analisadas para detecção de agrotóxicos, 13 amostras (56,6%) detectaram pelo menos um agrotóxico presente no leite, compostos químicos pertencentes ao grupo químico de organoclorados e organofosforados.

Em relação ao leite pasteurizado, das 11 amostras de leite pasteurizado analisadas, seis amostras (55%) detectaram pelo menos um agrotóxico. Sendo as amostras A_13 e A_19 as que apresentaram mais ingredientes químicos, com detecção, inclusive, de resíduos de organoclorados.

Em relação ao leite *in natura*, das 12 amostras analisadas, sete amostras (58%) detectaram pelo menos um agrotóxico. Sendo as amostras A_14 e A_15 as que apresentaram mais ingredientes químicos. Sendo que na amostra A_15 detectaram-se compostos organoclorados e organofosforado.

De acordo com Lopes e Albuquerque (2018) é necessário que estudos abordando a temática da exposição crônica laboral ou alimentar sejam realizados a fim de garantir uma proteção adequada aos agravos potencialmente advindos do uso de tais venenos.

Vale salientar o estudo de Granella *et al.* (2013) na produção de leite observam-se grandes esforços para a melhoria da qualidade microbiológica, sendo a contaminação química ainda tratada com menor importância. Conforme Silva (2011) a contaminação do leite por resíduos de antibiótico, agrotóxicos, metais pesados, desinfetantes e outros contaminantes ainda não são investigados de forma eficaz e adequada pelas autoridades sanitárias do país.

Os resíduos de agrotóxicos presentes no leite, como fungicidas, herbicidas, inseticidas e acaricidas detectados neste estudo apontam para a contaminação dos alimentos fornecidos para os animais. Segundo González-Rodrigues (2005) o tratamento com produtos químicos aplicados às plantas pode contaminar durante as pulverizações ou indiretamente por meio de produtos residuais no solo, como herbicidas, nematicidas e acaricidas. Para Fehlberg *et al*. (2003) o costume cultural do uso de agroquímicos, o analfabetismo no campo, associado à complexidade das informações descritas nos rótulos dos agrotóxicos constitui uma barreira à comunicação sobre o seu uso correto e os riscos à saúde e ao meio ambiente.

Conforme estudos de Pang *et al*. (2006) o uso de agrotóxicos sem critérios técnicos adequados pode causar a ocorrência de resíduos nos alimentos.

Torna-se necessário de acordo com Jardim *et al*. (2009) um programa nacional de monitoramento de resíduos de agrotóxicos em alimentos para que ações da vigilância sanitária, com foco na prevenção e no controle dos riscos à saúde sejam colocadas em prática.

Para Granella *et al*. (2013) é imprescindível o monitoramento em amostras de leite pasteurizado obtidas no comércio e que refletirão as concentrações dos contaminantes presentes no alimento consumido. Segundo Peres e Moreira (2003) recomenda-se a necessidade de monitoramento contínuo de resíduos de pesticidas no leite e seus produtos, juntamente com a formulação de mais normas rígidas para a aplicação de pesticidas. Já para Silva *et al*. (2014) o monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários é essencial para avaliar a exposição humana a esses compostos e o potencial de risco para a saúde do consumidor.

Ademais, diante de toda a complexidade para a realização das análises de identificação e quantificação dos resíduos de medicamentos veterinários e agrotóxicos autorizados pelos órgãos fiscalizadores e regularizadores, acrescente-se ainda o desafio do controle da entrada de produtos químicos contrabandeados que se usa na lavoura e não fazem parte, muitas vezes, do padrão oficial das análises padronizadas.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho mostrou-se relevante e foi fundamentada na segurança do alimento, tendo em vista a importância do leite na alimentação humana.

Amostras de leite analisadas não apresentaram resíduos de antiparasitários (método LC-MS/MS), porém foram detectados e identificados agrotóxicos abaixo do Limite Máximo de Resíduo (método GC-MS/MS), onde todas as amostras foram consideradas satisfatórias conforme legislação em vigor para os compostos químicos analisados.

Os resíduos detectados e identificados são indicados para uso na atividade agrícola e podem estar associados ao consumo de alimentos contaminados por pesticidas e/ou pela exposição ao ambiente insalubre da produção agrícola.

A presença de resíduos de agrotóxicos no leite ainda que em baixos níveis de concentração oferece riscos à saúde do consumidor e pode ocasionar diversas doenças em decorrência dos efeitos cumulativos no organismo com o passar dos anos.

A detecção de agrotóxicos de origem ilegal, sem registros e excluídos da lista de monografias da ANVISA indica um alerta em relação à qualidade do produto e a saúde dos consumidores, bem como a necessidade de um maior controle na entrada e comercialização destes produtos no Brasil.

SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS E PARA AUTORIDADES COMPETENTES

1. Realizar novas amostragens-novo escopo de compostos;
2. Testar os métodos de análises para o leite UHT (desnatado e semidesnatado);
3. Realizar análises do leite de outras espécies animais (cabra, ovelha, jumenta, égua e búfala);
4. Implantar um sistema de monitoramento, rastreabilidade da produção e controle da qualidade do leite com o objetivo de identificar a origem da contaminação como também promover as medidas saneadoras para controlar e evitar novas contaminações.

REFERÊNCIAS

ABOU DONIA, M. A.; ABOU-ARAB, A. A. K.; ENB, A.; EL-SENAITY, M. H.; ABDRABOU, N. S. Chemical composition of raw milk end the accumulation os pesticides residues in milk products. **Global Veterinaria**, v. 4, p. 06-14, 2010.

ANASTASSIADES, M.; LEHOTAY, S. J.; STAJNBAHER, D.; SCHENCK, F. J. Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and "dispersive solid-phase extraction" for the determination of pesticide residues in produce. **Journal of AOAC International**, v. 86, p. 412, 2003.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução Nº 336, julho de 1999**. Revisão da Portaria nº 57, de 11 de julho de 1995. Saneantes Domissanitários. Disponível em: http://www.brasindoor.com.br/pdf/Resolução%20336-99%20-%20ANVISA%20-%20Saneantes%20Domissanitários.pdf. Acesso em: 03 set. 2017.

_____. **Relatório sobre resíduos de agrotóxicos em alimentos**. Publicado: nov. 2016. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/divulgado-relatorio-sobre-residuos-de-agrotoxicos-em-alimentos/219201?inheritRedirect=false. Acesso em: 03 out. 2017.

_____. **Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Animal – PAMVet**. Relatório 2004/2005 - Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo. 2006.

_____. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. RE nº 899, de 29/05/2003.

_____. **Programa de Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários em Alimentos de Origem Anima-PAMVET**. Relatório 2006-2007, Monitoramento de Resíduos em Leite Exposto ao Consumo (5º e 6º anos de atividades), p.24, 2009.

AKSAKAL, F. I.; CILTAS, A. Developmental toxicity of penconazole in Zebrfish (Danio rerio) embryos. **Elsevier**. v. 200, p. 8-15, 2018.

ARAÚJO, L. F.; AGUIAR, E. M.; SILVA, I. C. B.; XAVIER, G. A. M.; BEZERRA, M. C. Utilização de subprodutos da manga como alimentos alternativos na dieta dos animais: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Nutritime**. v. 13, n. 02, mar/abr de 2016.

BAIRD, C e CANN, M. **Química Ambiental**. 4ª ed. Porto Alegre: Bookman, p. 644, 2011.

BANDEIRA, D. D.; MUNARETTO, J. S.; RIZZETTI, T. M.; FERRONATO, G.; PRESTES, O. D.; MARTINS, M. L.; ZANELLA, R.; ADAIME, M. B. Determinação de resíduos de agrotóxicos em leite bovino empregando método QuEChERS modificado e GC-MS/MS. **Quim. Nova**, v. 37, n. 5, p. 900-907, 2014.

BASTOS, L. H. P.; GOUVÊA, A. V; ORTIZ, N. D.; CARDOSO, M. H. W. M.; JACOB, S. C.; NÓBREGA, A. W. Monitoramento de resíduos de agrotóxicos da classe dos organofosforados por CG-DFC em amostras de leite fluído e em pó. **Quim. Nova**, v. 38, n. 2, p. 178-184, 2015.

BASTOS, L. H. P.; GOUVÊA, A. V.; MÁLAGA, F.; CARDOSO, M. H. W. M.; JACOB, S. C.; NÓBREGA, A. W. Implementação de método analítico para determinação de resíduos de organofosforados em leite por Cromatografia a Gás com detector fotométrico de chama. Nota Técnica. **Quim. Nova**, v. 35, n. 8, p. 1657-1663, 2012.

BASTOS, L. H. P.; CARDOSO, M. H. W. M.; NÓBREGA, A. W.; JACOB, S. C. Possíveis fontes de contaminação do alimento leite, por agrotóxicos, e estudos de monitoramento de seus resíduos: uma revisão nacional. **Cad. Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v. 19, p. 51-60, 2011.

BERGARD®, **Produto registrado na ANVISA**. Disponível em: http://www.bequisa.com.br/arquivos/produtos/WN70SY36_6913f57dd5cb4bf8beb3b218869ef0d5.pdf. Acesso em: 10 jul. 2018.

BEDI, J. S.; GILL, J. P. S.; AULAKH, R. S.; KAUR, P. Pesticide Residues in Bovine Milk in Punjab, India: Spatial Variation and Risk Assessment to Human Health. **Arch Environ Contam Toxicol. v** 69, p. 230–240, 2015.

BELTRANE, M. A.; MACHINSKI, J. M. Principais Riscos Químicos no Leite: um problema de Saúde Pública. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 9, n. 2, mai./ago. p.141-145, 2005.

BRASIL. **Lei nº 7.802, de 11 de julho de 1989**. Regulamentada pelo Decreto nº 4.074/2002. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-agricolas/agrotoxicos/legislacao/arquivos-de-legislacao/lei-7802-1989-lei-dos-agrotoxicos/view. Acesso em: 10 jun. 2017.

_____. **Instrução Normativa nº 51, de 18 de setembro de 2002**. Ministério da Agricultura e Abastecimento. Aprova os regulamentos técnicos de produção, identidade e qualidade do leite. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Brasília, seção 1, p. 13, 18 set. 2002.

_____.**Decreto nº 6.296, de 11 de dezembro de 2007**. Disponível em: file:///C:/Users/morei/AppData/Local/Packages/Microsoft.MicrosoftEdge_8wekyb3d8bbwe/TempState/Downloads/DECRETO%20Nº%206.296,%20DE%2011%20DE%20DEZEMBRO%20DE%202007%20(1).pdf. Acesso em: 03 out. 2017.

_____. **Instrução normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999**. Cria o Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal.

_____. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Instrução normativa nº 62, de 29 de dezembro de 2011**.

_____. **Instrução Normativa nº 08 de 29 de abril de 2010**. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Aprova os Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em Carnes (Bovina, Aves, Suína e Equina), Leite, Mel, Ovos e Pescado para o exercício de 2010. Diário Oficial União, seção 1, p. 27, 03 maio 2010.

_____. **Relatório da Vigilância em Saúde de Populações Expostas a Agrotóxicos no Estado do Rio Grande do Norte**. Vigilância em Saúde de Populações Expostas a

Agrotóxicos no Estado do Rio Grande do Norte. 2014. Coordenação Geral de Vigilância em Saúde Ambiental- CGVAM Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador – SVS/MS. Disponível em: http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/julho/08/Relat--rio-RIO-GRANDE-DO-NORTE.pdf. Acesso em: 27 jul. 2018.

_____. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. **Agrotóxicos na ótica do Sistema Único de Saúde**. Departamento de Vigilância em Saúde Ambiental e Saúde do Trabalhador. Brasília: Ministério da Saúde, v. 1.

_____. **Avaliação de risco de agrotóxicos para insetos polinizadores e lacunas de conhecimentos**. Rio de Janeiro, 2017.

_____. **Consolidação de dados fornecidos pelas empresas registrantes de produtos técnicos, agrotóxicos e afins**, conforme art. 41 do Decreto n° 4.074/2002. Dados atualizados: 25/06/2018. Disponível em: https://www.ibama.gov.br/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos. Acesso em: 27 jul. 2018.

BRITO, L. G.; ROCHA, R. B.; NETTO, F. G. S.; BARBIERI, F. S.; OLIVEIRA, M. C. S.; GONÇALES, M. A. R.; CARVALHO, G. L. O.; Eficácia de carrapaticidas em rebanhos leiteiros de Rondônia. Circular Técnica 113, p. 1-4, 2010.

BOGLIALLI, S.; CURINI, R.; CORCIA, A. D. I.; LAGANA, A.; STABILE, A.; STURCHIO, E. Development of a multiresidue method for analyzing for herbicide and fungicide residues in bovine milk based on solid-phase extraction and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1102, p. 1-10, 2006.

BOLECHOVÁ, M.; C˘ÁSLAVSKY´, J.; POSPÍCHALOVÁ, M.; KOSUBOVÁ, P. UPLC–MS/MS method for determination of selected pyrrolizidine alkaloids in feed. **Food Chemistry**, v. 170, p. 265–270, 2015.

CQUALI LEITE, 2008. Composição química do leite. Disponível em: http://www.qualidadedoleite.gov.br/data/Pages/MJ8F0048E8ITEMIDFBD8A1EB007 A4CADBEF09F29C15C6431PTBRIE.htm. Acesso em: 28 nov. 2011.

CASADO, N.; MORANTE-ZARCERO, S.; PÉREZ-QUINTANILLA, D.; SIERRA, I. Application of a hybrid ordered mesoporous silica as sorbent forsolid-phase multi-residue extraction of veterinary drugs in meat byultra-high-performance liquid chromatography coupled to ion-traptandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**. v. 1459, p. 24–37, 2016.

CASTILLA-PINEDO, Y.; ALVIS-ESTRADA, L.; ALVIS-GUZMÁN, N. Exposición a órganoclorados por ingesta de leche pasteurizada comercializada en Cartagena, Colombia. **Rev. salud pública**. v. 12, n 1, p. 14-26, 2010.

CASTRO, V. L. Aspectos relativos a resíduos de pesticidas em alimentos na saúde pública. **Jornal da Ciência**. 15 abr. 2004.

CASTRO, V. L. S. S. DE; MELLO, M. A. DE; POLI, P.; ZUCCHI, T. M. A. D. **Prenatal and perinatal fenarimol-induced genotoxicity in leukocytes of in vivo treated rats.** Disponível em: http://www.bdpa.cnptia.embrapa.br/consulta/busca?b=ad&id=15468&biblioteca=vazio&busca=autoria:%22MELLO,%20M.%20A.%20de%22&qFacets=autoria:%22MELLO,%20M.%20A.%20de%22&sort=&paginacao=t&paginaAtual=1. Acesso em: 07 jun. 2018.

CHIARADIA, M. C.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. **Química Nova**, v. 31, p. 623-636, 2008.

CISCATO, C. H. P.; GEBARA, A. B.; SPINOSA, H. S. Resíduos de pesticidas em leites bovino e humano. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 14, p. 25-38, jan./dez. 2004.

CISCATO, C. H. P.; GEBARA, A. B.; SPINOSA, H. S. Pesticide residues in cow Milk consumed in São Paulo city (Brazil). **J. Environ. Sci. Health B**, v. 37, p. 323-330, 2002.

COSCOLLÀ, C.; CASTILLO, M.; PASTOR, A.; YUSÀ, V. Determination of 40 currently used pesticides in airborne particulate matter (PM 10) by microwave 95 assisted extraction and gas chromatography coupled to triple quadrupole mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 693, p. 72-81, 2011.

COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P.S. **Fundamentos de cromatografia**, Campinas: Editora da UNICAMP, 2006.

COSTABEBER, I.; SANTOS, J.S.; EMANUELLI, T. Efeito da ingesta diária de leite nas concentrações de compostos organoclorados no tecido adiposo. **Pesticidas: R. Ecotoxicol. e Meio Ambiente**, Curitiba, v. 12, p. 87-98, jan./dez. 2002.

COSTA A. S.; LOBATO, V. Avaliação da presença de resíduos de antimicrobianos em leite e bebida láctea UHT por teste de inibição microbiana comercial. **Revista do Instituto de Laticínios Cândido Tostes**, n. 367-368, p. 72-76, 2009.

CNA (CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL). Disponível em: http://www.cna.org.br. Acesso em: 05 out. 2018.

CRUZ, S. S.; MORAIS, A. B. F.; RIBEIRO, S. B.; OLIVEIRA, M. G.; COSTA, M. S.; FEITOSA, C. T. L. RESÍDUO DE FRUTAS NA ALIMENTAÇÃO DE RUMINANTES. **Revista Eletrônica Nutritime**. Disponível em: www.nutritime.com.br. art. 222, v. 10, n. 06, p. 2909 – 2931, nov.-dez. 2013.

EFSA- EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Reasoned opinion on the review of the existing maximum residue levels (MRLs) for flusilazole according to Article 12 of Regulation (EC) No 396/2005. EFSA Parma, Italy. **Journal**, v.11, n. 4, p. 3186. 2013

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA-EMBRAPA. **Sistema de criação de bovinos de leite para a região sudoeste do Rio Grande do Sul**. 2008. Disponível em:

http://sistemasdeproducao.cnptia.embrapa.br/FontesHTML/Leite/BovinoLeiteRegiaoSudoesteRioGrandeSul/importancia.htm. Acesso em: 08 nov. 2011.

_____. **Uso de Agrotóxicos**. BARRIGOSI, J.A.F. 2018. Disponível em: http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/arroz/arvore/CONT000fohgb6co02wyiv8065610dc2ls9ti.html. Acesso em: 15 maio 2018.

_____. **Gado de Leite. Indicadores de leite e derivados**. Ano 8, n. 72 nov./2017. Disponível em: https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/167787/1/Cnpgl-2017-Indicadores-Leite-72.pdf. Acesso em: 15 maio 2018.

_____. **Pecuária de leite no Brasil: cenários e avanços tecnológicos** / Duarte Vilela ... [et al.], editores técnicos. – Brasília, DF: Embrapa, p. 18 e 325. 2016. 435 p. Disponível e: https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/164236/1/Pecuaria-de-leite-no-Brasil.pdf. Acesso em: 17 maio 2018.

_____. Embrapa Semiárido. Sistemas de Produção, 1 – 2a. edição. Versão Eletrônica Agosto/2010. Disponível em http://www.cpatsa.embrapa.br:8080/sistema_producao/spuva/agrotoxicos.html. Acesso em: 16 maio 2018.

_____. Agência de Informação EMBRAPA. Agronegócio do leite. Composição do leite bovino. Brito, M.A; Renaldi, J.B.; Arcuri, E.; Lange, C.; Silva, M.; Souza, G. Disponível em: https://www.agencia.cnptia.embrapa.br/Agencia8/AG01/arvore/AG01_128_21720039243.html. Acesso em 20 de maio 2018.

FAGUNDES, C. M. **Inibidores e controle de qualidade do leite**. Pelotas: UFPEL, p. 128, 1997.

FALANDYSZ, J.; WYRZYKOWSKA, B.; WARZOCHA, J.; BARSKA, I.; GARBACIK-WESOLOWSKA, A.; SZEFER, P. Organochlorine pesticides and PCBs in perch Perca fluviatilis from the Odra/Oder river estuary, Baltic sea. **Food Chemistry**, v. 87, p. 17–23, 2004.

FAO. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Top 10 milk producers in 2016. Disponível em: http://www.fao.org/resources/infographics/infographics-details/en/c/273893/. Acesso em: 10 out. 2018.

FEHLBERG, L. C. C.; LUTZ, L. V.; MOREIRA, A. H. Agrotóxicos e seus efeitos sócio-culturais: Zona Rural do Valão de São Lourenço, Santa Teresa, ES, Brasil. 2003. **Natureza online**. Disponivel em: http://www.naturezaonline.com.br/natureza/pdf/Revista_online_Fehlerg.pdf. Acesso em: 08 mar. 2017.

FERREIRA, R. G.; SPISSO B. F.; HORA I. M. C.; MONTEIRO M. A.; PEREIRA M. U.; COSTAR. P.; CARLOS B. S. Panorama da ocorrência de resíduos de medicamentos veterinários em leite no Brasil. **Segurança Alimentar e Nutricional**. Campinas-SP, v. 19(2), p. 30-49, 2012.

FLORES, A.V.; RIBEIRO, J.N.; NEVES, A.A.; QUEIROZ, E.L.R. Organoclorados: um problema de saúde pública Organoclorados: um problema de saúde pública Organoclorados:

um problema de saúde pública. Ambiente & Sociedade – Vol. VII nº. 2 jul./dez. p.112, 2004. Disponível em: https://www.scielo.br/j/asoc/a/6rpgHvHH9JcDHkxWrpNFF5N/?lang=pt#. Acesso em: 10 de mar. 2017.

FONSECA, L. F. L.; SANTOS, M. V. **Qualidade do leite e controle de mastite**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000.

GIORDANI, J. R; CAVALI, J; PORTO, M.O; FERREIRA, E; STACHIW, R. Resíduos agroindustriais e alimentação de ruminantes. **Revista Brasileira de Ciências da Amazônia**. v.3, n.1, p. 93-104, 2014.

GOTTEMS, L. Disponível em: https://www.agrolink.com.br/noticias/importacao-de-quimicos-agro-sobe-13--em-2017_403374.html. Acesso em: 10 maio. 2018.

_____. Disponível em: https://www.agrolink.com.br/noticias/agrotoxicos-ilegais-ja-representam-20--do-mercado_397588.html. Acesso em: 10 maio. 2018.

GONZÁLEZ-RODRIGUES, F.; LIÉBANAS, A. J. F.; FRENCH, G. A.; LÓPEZ, S. J. F. Determination of pesticides and some metabolites in different kinds of milk by solidphase microextraction and low-pressure gas chromatography-tandem mass spectrometry. **Analytical Bioanalytical Chemistry**. v. 382, p. 164-172, 2005.

GOULART, S. M.; QUEIROZ, M. E. L. R.; NEVES, A. A.; DE QUEIROZ, J. H. Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. **Talanta**. v.75, p. 1320, 2008.

GRANELLA, V. V.; VENTORINI, C. G.; PIGATTO, G. M.; NÖRNBERG, J. L.; COSTABEBER, I. H. Resíduos de agrotóxicos em leites pasteurizados orgânicos e Convencionais. **Semina:** Ciências Agrárias. Londrina, v. 34, n. 4, p. 1731-1740, jul./ago. 2013.

GROSS, J. H. **Mass spectrometry**. A textbook, 1ª ed. Alemanha: Springer, 2004.

HARRIS, D. C. **Análise química quantitativa**. 5ª ed. Rio de janeiro: LTC, 2008.

HECK, M.C.; SANTOS, S. dos; JUNIOR, S. B.; COSTABEBER, I.; EMANUELLI, T. Estimation of children exposure to organochlorine compounds through milk in Rio Grande do Sul, Brazil. **Food Chemistry**. v. 102, p. 288–294, 2007.

HINFRAY, N; PORCHER, J; BRION, F. Inhibition of rainbow trout (Oncorhynchus Mykiss) P450 aromatase activities in brain and ovarian microsomes by various environmental substances. **Public in Elsevier**. Comparative Biochemistry and Physiology. part C144, p. 252-252, 2006.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Indicadores de Desenvolvimento sustentável**. Brasil. Rio de Janeiro, 2015.

_____. **Indicadores IBGE** - Estatística da Produção Pecuária. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/agropecuaria/producaoagropecuaria/abate-leite-couro-ovos_201601_publ_completa.pdf. Acesso em: 17 mar. 2016.

_____. **Estatística da Produção Pecuária.** Primeiros resultados. jan.-mar. 2018. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3087/epp_pr_2018_1tri.pdf. Acesso em: 22 jun. 2018.

INSTITUTO DE DEFESA E INSPEÇÃO AGROPECUÁRIA DO RIO GRANDE DO NORTE. Governo do Estado do Rio Grande do Norte. **Relatório de produtos agrotóxicos e afins cadastrados**. Disponível em: http://www.adcon.rn.gov.br/ACERVO/idiarn/DOC/DOC000000000183894.PDF. Acesso em: 17 jul. 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, NORMALIZAÇÃO E QUALIDADE INDUSTRIAL. **Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaios Químicos**. DOQ-CGCRE-008, 2003.

JARDIM, I. C. S. F.; ANDRADE, J. A.; QUEIROZ S. C. N. Resíduos de agrotóxicos em alimentos: uma preocupação ambiental global. Quim. Nova, Vol. 32, No. 4, p. 997. 2009.

KAN, A. C.; MEIJER, L. A. G. The risk contamination of food with toxic substances present in animal feed. **Animal Feed Science and Terminology**. v. 133, p. 84 -108, 2007.

KAN, A. C. Transfer of toxic substances from feed to food. **Revista Brasileira de Zootecnia**, Viçosa, v. 38, p.423-431, 2009.

LANÇAS, F. M. A. Cromatografia Líquida Moderna e a Espectrometria de Massas: finalmente "compatíveis"? **Scientia Chromatographica**. v. 1, p. 35-61, 2009.

LÁZARO, R.; HERRERA, A.; ARIÑO, A.; CONCHELLO, M. P.; BAYARRI, S. Organochlorine Pesticide Residues in Total Diet Samples from Aragón (Northeastern Spain). **J. Agric. Food Chem.** v. 44, p. 2742-2747, 1996.

LEHOTAY, S. J.; MASTOVSKÁ, K.; YUN, S.J. Evaluation of two fast and easy methods for pesticide residue analysis in fatty food matrixes. **Journal of AOAC International**. v. 88, p. 630-638, 2005.

LEDOUX, M. Analytical methods applied to the determination of pesticides residues in foods of animal origin. A rewiew of the past two decades. **Journal of Chromatography A.** v. 128, p. 1021-1036, 2011.

LIMA, K. S. C.; OLIVEIRA, S. E. M.; REZENDE, A. L. T.; NETO, J. J.; LIMA, K. S. C. Agrotóxicos: presença diária nos alimentos consumidos. **Semioses**, v. 10, n. 1, p. 9-22, 2016.

LlSKA, I.; J. SLOBODNIK, J. Comparison of gas and liquid chromatography for analysing polar pesticides in water samples. **Journal of Chromatography A**. v. 733, p. 235-258, 1996.

LONDRES, F. **Agrotóxicos no Brasil**: um guia para ação em defesa da vida. Ed. Rio de Janeiro. P. 188, 2011.

LOPES, C.V.A.; ALBUQUERQUE, G.S.C. Agrotóxicos e seus impactos na saúde humana e ambiental: uma revisão sistemática. **Saúde Debate**. Rio de Janeiro, v. 42, n. 117, p. 525, abr-jun/2018.

LOURENÇO, J. C. **Agronegócio brasileiro:** projeções de crescimento e entraves de infraestrutura logística. Disponível em: www.administradores.com.br/artigos/marketing/agronegocio-brasileiro-projecoes-de-crescimento-e-entraves-de-infraestrutura-logistica/57367/. Acesso em: 05 nov. 2018.

LOSADA, A.; FERNÁNDEZ, N.; DIEZ, M. J.; TERÁN, M. T.; GARCÍA, J. J.; SIERRA, M. Organochlorine pesticide residues in bovine milk from León (Spain). **The Science of the Total Environment**. v. 181, p. 133-135, 1996.

MARÇAL, W. S.; FERNANDES, J. A. S.; MENCK, M. F. Surto de Intoxicação de Bovinos por Hexaclorobenzeno. **Archives of Veterinary Science**. v. 21, n. 3, p. 17-37, 2016.

MARQUES NETO, J. M.; FERREIRA, J. J. Tratamento de restos de cultura para alimentação dos ruminantes. **Informe Agropecuário**. v. 10, n. 119, p. 38-42, 1984.

MARTINEZ M. P., ANGULO R., POZO R. & JODRAL M. Organochlorine pesticides in pasteurized Milk and associated health risks. **Food Chem.** v. 35, n. 6, p. 621-624, 1997.

MARTINEZ, J. C. **Fontes alternativas de energia para bovinos leiteiros** - Parte 3. Disponível em: http://www.milkpoint.com.br/radartecnico/nutricao/fontes-alternativas-de-energia-para-bovinos-leiteiros-parte-341590n.aspx. Acesso em: 10 ago. 2015.

MARTINS, A. M. C. V.; ROSSI JUNIOR, O. D.; SALOTTI, B. M.; BÜRGER, K. P.; CORTEZ, A. L. L.; CARDOZO, M. V. Efeito do processamento UAT (Ultra Alta Temperatura) sobre as características físico-químicas do leite. Ciênc. Tecnol. Aliment., Campinas, 28(2): 295-298, abr.-jun. 2008.

MEIRA, A. P. G. Técnicas de análises de resíduos de agrotóxicos em alimentos de origem vegetal: uma revisão. **Segurança Alimentar e Nutricional**. Campinas, v. 22, n. 2, p. 766-777, 2015.

MELO, A. A. S.; FERREIRA, M. A.; VERÁS, A. S. C.; LIRA, M. A.; LIMA, L. E.; VILELA, M. S.; MELO, E. O. S.; ARAÚJO, P. R. B. Substituição Parcial do Farelo de Soja por Uréia e Palma Forrageira (Opuntia fícus indica Mill) em Dietas Para Vacas em Lactação. I. Desempenho. **R. Bras. Zootec**. v.32, n.3, p.727-736, 2003.

MELLO, I. N. K., SILVEIRA, W. F. Resíduos de agrotóxicos em produtos de origem animal. **Acta Veterinaria Brasilica.** v.6, n.2, p. 94-104, 2012.

MELLO, M. G. S.; ROZEMBERG, B.; CASTRO, J. S. M. Domissanitários ou domitóxicos? A maquiagem dos venenos. **Caderno Saúde Coletiva.** Rio de Janeiro, v. 23, n. 2, p. 101-108, 2015.

MENDES, C. G; SAKAMOTO, S. M.; SILVA, J. B. A.; LEITE, A. Í. Pesquisa de resíduos de beta-lactâmicos no leite cru comercializado clandestinamente no município de Mossoró, RN, utilizando o DELVOTEST SP. **Arquivo Instituto Biologia.** São Paulo, v.75, n.1, p.95-98, jan./mar., 2008.

MERCADANTE, R.; POLLEDRI, E.; SCURATI S.; MORETTO, A. AND FUSTINONI, S. Identification of Metabolites of the Fungicide Penconazole in Human Urine. Dipartimento di

Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano and Fondazione. Milano, Italy. **Chem. Res. Toxicol**. v. 29, n. 7, p. 1179–1186, 2016.

MÍDIO, A. F.; MARTINS, D. I. **Toxicologia de alimentos**. São Paulo: Verela, p. 295, 2000.

MCKINLAY, R.; PLANT, J. A.; BELL, J. N.; VOULVOULIS, N. Endocrine disrupting pesticides: Implications for risk assessment. **Environment International**. v. 34, p. 168-183, 2008.

NERO, L. A.; MATTOS, M. R.; BELOTI, V.; BARROS, FERREIRA, M. A.; PONTES NETTO, D.; FRANCO, B. D. G. M. Organofosforados e carbamatos no leite produzido em quatro regiões leiteiras no Brasil: ocorrência e ação sobre Listeria monocytogenes e Salmonella spp**. Ciênc. Tecnol. Aliment.** Campinas, v. 27, n. 1, p. 201-204, jan.-mar. 2007.

NUNES, B. C.; LEITE, A. E. L. M.; PEREIRA, M. C.; Franque, M. P. Análise Histórica da Pesquisa de antiparasitários do Programa Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Leite, Brasil. **Revista Brasileira de Agrotecnologia**. v. 7, n. 1, p. 130 – 134, 2017.

PAGLIUCA, G.; GAZZOTI, T.; ZIRONI, E.; STICCA, P. Residue analysis of organophosphorus pesticides in animal matrices by dual column capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. **Journal of Chromatography A**. v. 1071, p. 67-70, 2005.

PANG, G.; CAO, Y.; ZHANG, J.; FAN, C.; LIU, Y.; LI, X.; JIA, G.; LI, Z.; SHI, Y.; WU, Y.; GUO, T. **Journal of Chromatography A**. v. 1, p. 1125, 2006.

PACÁKOVÁ, V.; STULÍK, K.; JISKRA, J. High-performance separations in the determination of triazine herbicides and their residues. **Journal of Chromatography A**. v. 754, p. 17-31, 1996.

PESTICIDE ACTION NETWORK INTERNATIONAL. Lista de Plaguicidas Altamente Peligrosos de PAN Internacional (2016). Disponível em: https://rap-al.org/lista-de-plaguicidas-altamente-peligrosos-de-pan-internacional-2016/. Acesso em: 04 jul. 2018.

PEREIRA, L. G. R; AZEVEDO, J. A. G; PINA, D. S; BRANDÃO, L. G. N; ARAÚJO, G. G. L; VOLTOLINI, T. V. **Aproveitamento dos coprodutos da agroindústria processadora de suco e polpa de frutas para alimentação de ruminantes.** Petrolina: Embrapa Semi-Árido, Documento 220, p. 30, 2009.

PERES, F.; MOREIRA, J. C. **É veneno ou é remédio?** Agrotóxicos, saúde e ambiente. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2003.

PRESTES, O. D.; FRIGGI, C. A.; ADAIME, M, B.; ZANELLA, R. QuEChERS - Um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. **Química Nova.** v. 32, p. 1620-1634, 2009.

PIGNATI, W. A.; LIMA, F. A. N. S.; LARA, S. S.; CORREA, M. L. M.; BARBOSA, J. R.; LEÃO, L. H. C; PIGNATTI, M. G. Distribuição espacial do uso de agrotóxicos no Brasil:

uma ferramenta para a Vigilância em Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 22, n. 10, p. 3281-3293, 2017.

PORTO, F. M; SOARES, W. L. Modelo de desenvolvimento, agrotóxicose saúde: um panorama da realidadeagrícola brasileira e propostas para uma agenda de pesquisa inovadora. **Rev. bras. Saúde ocup**. São Paulo, v. 37, n. 125, p. 17-50, 2012.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, I. C. S. F.; E. MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v. 27, p. 771, 2004.

RIGOTTO, R. M; VASCONCELOS, D.P; ROCHA, M.M. Uso de agrotóxicos no Brasil e problemas para a saúde pública**. Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 30. n. 7, p. 1-3, jul, 2014.

RIGOTTO, R. M. **Agrotóxicos, trabalho e saúde:** vulnerabilidade e resistência no contexto da modernização agrícola no Baixo Jaguaribe/CE. Fortaleza: Edições UFC, 2011.

SANTOS, J. S.; HECK, M.C.; COSTABEBER, I. H.; JÚNIOR STANISLAU, B.; EMANUELLI T. Ingesta diária dos organoclorados Lindano, Hexaclorobenzeno e p,p'-Diclorodifenil Dicloroetileno a partir de leite esterilizado. **Pesticidas**: r. ecotoxicol. e meio ambiente, Curitiba, v. 15, jan./dez. 2005.

SISTEMA DE APRENDIZAGEM RURAL-SENAR. Ministério da Agricultura. Disponível em: http://www.agricultura.gov.br/arq_editor/file/CRC/SENAR%20%20Produ%C3%A7%C3%A3o%20de%20leite%20conforme%20IN%2062.pdf. Acesso em: 05 jun. 2014.

SILVA, T. P. P.; MOREIRA, J. C.; PERES, F. Serão os carrapaticidas agrotóxicos? Implicações na saúde e na percepção de riscos de trabalhadores da pecuária leiteira. **Ciência & Saúde Coletiva.** v. 17(2), p. 311-325, 2012.

SILVA, L. M. F. Levantamento dos agrotóxicos utilizados na horticultura no município de Ubajara-CE. **Revista Brasileira de Agricultura Irrigada**. Fortaleza-CE, v. 5, p. 280-285, jul./ 2011.

SILVA, L. C. C. DA; BELOTI, V.; TAMANINI, R.; NETTO, D. P. Milk contamination by organophosphorus and carbamate residues present in water and animal feedstuff. **Semina:** Ciências Agrárias. Londrina, v. 35, n. 5, p. 2485-2494, set./out. 2014.

SILVA, E. P.; SOUZA, J. R.; CALDAS, E. D. Resíduos de medicamentos veterinários em leite e ovos. **Quim. Nova**, v. 37, n. 1, p. 111-122, 2014.

SOARES, W. L.; PORTO, M. F. S. Uso de agrotóxicos e impactos econômicos sobre a saúde. **Revista Saúde Pública.** v. 46, n. 2, p. 209-217, 2012.

SOUZA, J. B. F.; LINHARES, C. M. S. Alternativas para o aumento da disponibilidade de alimentos para o desenvolvimento da pecuária na Região Semiárida do Brasil. **PUBVET**. v. 2, n. 27, Art. 278, jul./2008.

SPADOTTO, C. A Geografia dos Agrotóxicos Ilegais. Disponível em: https://agriculturasustentavel.org.br/a-geografia-dos-agrotoxicos-ilegais. Acesso em: 07 maio de 2018.

STACHNIUK, A.; FORNAL, E. Liquid Chromatography-Mass Spectrometry in the Analysis of Pesticide Residues in Food. **Food analytical Methods**. v. 9, p. 1654–1665, 2016.

STEFANELLI, P.; SANTILIO, A.; CATALDI, L.; DOMMARCO, R. Multiresidue analysis of organochlorine and pyretroid pesticides in ground beef meat by gas chromatography-mass spectrometry. **Journal of Environmental Science and Health part B**. v. 44, p. 350-356, 2009.

STOPPELLI, I.M.B.S.; MAGALHÃES, C.P. Saúde e segurança alimentar: a questão dos agrotóxicos. Ciência & Saúde Coletiva. 10(sup):91-100. p.93. 2005.

TSIPLAKOU, E.; ANAGNOSTO´POULOS, C. J.; LIAPIS, K.; HAROUTOUNIAN, S. A.; ZERVAS, G. Pesticides residues in milks and feedstuff of farm animals drawn from Greece. **Chemosphere**. Oxford, v. 80, n. 5, p. 504-512, 2010.

TRONCO, V. M. **Manual para inspeção da qualidade do leite**. 4ºEd. – Editora UFSM, Santa Maria, 2010.

VASSILIEFF, I. Pesquisa aponta contaminação do leite. Ciência, **Tecnologia & Meio Ambiente**. Disponível em: http://www.radiobras.gov.br/ct/1998/materia_091098_8.htm. Acesso em: 05 abr. 2004.

VINGGAARD, A. M.; JACOBSEN, H.; METZDORFF, S. B.; ANDERSEN, H. R.; NELLEMANN, C. Antiandrogenic effects in short-term in vivo studies of the fungicide fenarimol. **Toxicology**. v. 207, n. 1, p. 21-34, 2005.

A N E X O S

Tabela 9 - Valores de LMR estabelecidos por órgãos reguladores nacional e internacional para antiparasitários em leite bovino, avaliados neste estudo para o método LC-MS/MS.

Composto	MAPA	ANVISA	CODEX	EU	FDA
	($\mu g\ L^{-1}$)				
Abamectina	10 (1)	NE		10 (5)	15
Albendazol	100			100	
Aldicarb			10 (5)	10 (5)	
Amprólio					
Azinfos				10 (5)	
Carbaril			50	50 (5)	1000
Carbofenationa					
Ciflutrina	40		10	20 (5)	5000
Cialotrina	25			50	
Cipermetrina	100		50	20	2500
Ciromazina			20	NA	50
Clopidol					
Clorfenvinfós				10 (5)	
Clorpirifós etílico				10 (5)	250
Closantel				NA	
Deltametrina	30		50	20	100
Diaveridina					
Diazinona			20 (6)	20	
Diclazuril				5	
Diclovós			10 (5)		20
Diflubenzuron			20	50 (5)	50
Dimetoato			50		2
Dimetridazol					
Doramectina	15	NE		NA	
Emamectina			2	10 (5)	3
Eprinomectina	20			20	
Etiona				10 (5)	
Etopobato					
Febantel				10	
Febendazole				10	
Fentiona				10 (5)	
Fipronil				10	1500
Forato			10 (5)	10 (5)	
Fosmete			20	50 (5)	100
Imidacloprico			100	100	100

Composto	MAPA	ANVISA	CODEX	EU	FDA
	(µg L^{-1})				
Ivermectina	10 (1)	NE		NA	
Levamisole				NA	
Lufenuron				20 (5)	
Maduramicina				2	
Malationa				20 (5)	500
Mebendazol				NA	
Metamidofos			20	10 (5)	
Metiocarbe					
Metomil			20 (5)	20 (5) (7)	
Metronidazol					
Monensina				2	
Monocrotófos					
Moxidectina	10 (1)			40	
Nicarbazin				5	
Oxfendazol				10	
Paration etílica				50 (5)	
Permetrina	50		NE	50 (5)	3000
Piretrina				50 (5)	50
Pirimicarbe			10 (5)	50 (5)	
Praziquantel					
Propoxur				50 (5)	
Robenidina				5	
Ronidazol				2	
Salinomicina				200	
Spinosad					
Sulfadimetoxina	100 (3)	100 (4)			
Tefluenzuron				50 (5)	
Tiabendazol				100	100
Toltrazuril				NA	
Triclabendazol				NA	
Triclorfon				10 (5)	
Trimetropim	50				

Legenda: NE: não estabelecido; NA: não autorizado
(1) De uso autorizado sem limite definido ou substância sem registro autorizado para a espécie monitorada
(3) Soma de sulfatiazol, sulfametazina, sulfadimetoxima, sulfaclorpiridazina, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametoxazol, sulfaquinoxalina
(4) Soma de sulfametazina, sulfadimetoxina e sulfatiazol
(5) No ou sobre o limite de determinação
(6) O LMR inclui o uso veterinário externo
(7) Soma de metomil e tiodicarbe

Tabela 10 – Valores de LMR estabelecidos por órgãos reguladores nacional e internacional para agrotóxicos em leite bovino, avaliados neste estudo para o método GC-MS/MS.

Analitos	MAPA* ($\mu g\ L^{-1}$)	EU** ($\mu g\ kg^{-1}$)	CODEX *** ($\mu g\ kg^{-1}$)
Alacroro	-	10,0	-
Ametrina			
Atrazina			
Benalaxil			
Bifentrina			
Boscalida			
Bromopropilato			
Bupirimato			
Buprofenzina			
Cadusafós			
Carbofenotiona			
Ciflutrina II	20,0	20,0 (d)	40,0 (d)
Ciflutrina III			
Cipermetrina I	20,0	50,0 (d)	50 (d)
Cipermetrina II			
Cipermetrina III			
Cipermetrina IV			
Ciproconazol			
Ciprodinil			
Clordano-cis			
Clordano-trans			
Clorfenapir			
Clorfenvinfós			
Coroprofam			
Clorotalonil			
Clorpirifós			
Clorpirifós-metílico	10,0	10,0	10,0
Cresoxim-metílico			
DDT-p,p’	40,0 (a)	40,0 (a)	20,0 (a)
Diazinona	10,0	10,0	20,0
Diclofluanida			
Diclorana			
Diclorvós			
Dicofol, p,p’-	-	20,0	100,0

Analitos	MAPA* ($\mu g\ L^{-1}$)	EU** ($\mu g\ kg^{-1}$)	CODEX *** ($\mu g\ kg^{-1}$)
Dissulfotom			
Endosulfan I	-	50,0 (e)	10,0 (e)
Endosulfan II			
Endrin	2,0	1,0	-
Epoxiconazol	-	2,0	-
Espirodiclofeno			
Etiona			
Etoprofós			
Etrimfós			
Fenamidona			
Fenarimol			
Fenazaquina			
Fenitrotiona	-	10,0	10,0
Fenotrina II			
Fentiona			
Fentoato			
Fenvalerato I	40,0	20,0 (f)	100,0
Fenvalerato II			
Fepropimorfe			
Fluasifope-P-butílico			
Fluquinconazol			
Flusilazol			
Flutriafol			
Forato			
Fosmete			
Heptacloro	4,0 (b)	4,0 (b)	6,0 (b)
Hexaclorobenzeno-alfa	10,0	10,0	--
Hexaclorobenzeno-beta			
Hexaclorobenzeno-gama			
Hexaconazol			
Indoxacarbe			
Iprodiona			
Melationa	-	20,0	-
Metconazol			
Metidationa	20,0	20,0	1,0
Metolacloro			
Metoxicloro,pp’			

Analitos	MAPA* ($\mu g\ L^{-1}$)	EU** ($\mu g\ kg^{-1}$)	CODEX *** ($\mu g\ kg^{-1}$)
Mevinfós, E-			
Mevinfós, Z-			
Microbutanil	-	10,0	10,0
Nuarimol			
Oxadixil			
Parationa			
Parationa-metílica	-	20,0	-
Penconazol			
Pendimetalina			
Permetrina, (1R)-cis-	50,0	50,0	-
Picoxistrobina			
Piraclostrobina			
Pirazofós	-	20,0	-
Piridabem			
Pirimetanil			
Pirimicarbe			
Pirimifós-metílico	50,0	50,0	10,0
Procimidona	-	20,0	-
Profenofós			
Prometrina			
Propiconazol I	-	10,0	10,0
Propiconazol II			
Protiofós			
Quinalfós			
Simazina			
Tebuconazol			
Tebufempirade			
Terbufós			
Tetraconazol			
Tetradifona			
Triadimefom			
Triazofós			
Trifloxistrobina			
Trifluralina	-	50,0	-
Vinclozolina			

Fonte: * BRASIL – MAPA/PNCRC, 2010; ** EU, Pesticides database; *** CODEX ALIMENTARIUS, Pesticide Residues in Food and Feed.
(a) O limite de referência refere-se ao somatório de DDT e metabólitos (4,4-DDE, 4,4-DDD, 2,4-DDT e 4,4-DDT);
(b) O limite de referência refere-se ao somatório de heptacloro e heptacloro epóxido;
(c) O limite de referência refere-se ao somatório de aldrin e dieldrin;
(d) O limite de referência refere-se ao somatório dos isômeros;
(e) O limite de referência refere-se ao somatório de endosulfan alfa, beta e sulfato;
(f) O limite de referência refere-se ao somatório de fenvalerato e esfenvalerato;

Tabela 11 – Compostos ou analitos, grupo, classe e toxidade química dos compostos em estudo, avaliados pelo método LC-MS/MS.

Analitos	Grupo químico	Classe	Classificação Toxicológica
Albendazole	Benzimidazol	Antiparasitários	
Azinfós metílico	Organofosforado	Antiparasitários/Insiticida	Classe III
Carbaril	Carbamato	Antiparasitário/Inseticida	Classe II
Carbofurano	Carbamato	Inseticida, acaricida e nematicida	Classe II
Cialotrina	Piretróide	Inseticida	Classe III
Cipermetrina	Piretróide	Antiparasitários/Inseticida e formicida	Classe II
Clopidol	Ionóforo	Antiparasitários	
Clorfenvinfós	Organofosforado	Antiparasitários	
Clorpirifós etílico	Organofosforado	Antiparasitários/Inseticida, formicida e acaricida	Classe II
Closantel	Salicilanilídeo	Antiparasitários	
Diaveridina	Ionóforo	Antiparasitários	
Diazinona	Organofosforado	Antiparasitários/Inseticida e acaricida	Classe II
Diclazuril	Ionóforo	Antiparasitários	
Diclorvós	Organofosforado	Antiparasitários/Inseticida	Classe II
Diflubenzuron	Benzoiluréia	Antiparasitários/Inseticida e acaricida	Classe IV
Dimetoato	Organofosforado	Antiparasitários/Inseticida e acaricida	Classe II
Doramectina	Lactona macrociclica	Antiparasitários	
Emamectina	Lactona macrociclica	Antiparasitários	
Eprinomectina	Lactona macrociclica	Antiparasitários	
Etiona	Organofosforado	Antiparasitários/ Inseticida e acaricida	Classe II
Etopobato	Ionóforo	Antiparasitários	
Febantel	Benzimidazol	Antiparasitários	
Febendazole	Benzimidazol	Antiparasitários	
Fipronil	Pirazol	Antiparasitários/ Inseticida, formicida e cupinicida	Classe II

Analitos	Grupo químico	Classe	Classificação Toxicológica
Forato	Organofosforado	Antiparasitários/ Inseticida, acaricida e nematicida	Classe I
Fosmete	Organofosforado	Antiparasitários/ Inseticida e acaricida	Classe I
Imidacloprido	Neonicotinóide	Antiparasitários/ Inseticida	Classe III
Levamisole	Imidazotiazol	Antiparasitários	
Lufenuron	Benzoiluréia	Antiparasitários/ Inseticida e acaricida	Classe III
Maduramicina	Ionóforo	Antibiótico	
Malationa	Organofosforado	Antiparasitário/ Inseticida e acaricida	Classe III
Mebendazol	Benzimidazol	Antiparasitários	
Metomil	Carbomato	Antiparasitários/ Inseticida e acaricida	Classe I
Monocrotofós	Organofosforado	Antiparasitários/Inseticida e acaricida	Classe I
Moxidectina	Lactona macrociclica	Antiparasitários	
Nicarbazin	Ionóforo	Antiparasitários/Antibiótico	
Oxifendazole	Benzimidazol	Antiprotozoários	
Parationa	Organofosforado	Antiparasitários/ Inseticida e Acaricida	Classe I
Permetrina cis	Piretróide	Antiparasitários/Inseticida e formicida	Classe III
Permetrina trans	Piretróide	Antiparasitários/Inseticida	
Piretrina I	Piretrina	Antiparasitários/Inseticida	
Piretrina II	Piretrina	Antiparasitários/Inseticida	
Pirimicarbe	Carbomato	Antiparasitários/Inseticida	Classe II
Praziquantel	Pirazinoisoquinolona	Antiparasitários	
Propoxur	Carbomato	Antiparasitários/Inseticida	Classe II
Robenidina	Ionóforos	Antiparasitários	
Spinosad A	Espinosina	Antiparasitários/Inseticida	Classe III
Sulfadimetoxina	Sulfonamida	Antiparasitários/Antimicrobiano	
Teflubenzuron	Benzoiluréia	Antiparasitários/Inseticida	Classe IV
Tiabendazol	Benzimidazol	Antiparasitários/ Fungicida	Classe IV
Triclabenzadol	Benzimidazol	Antiparasitários	
Triclorfom	Organofosforado	Antiparasitários/Inseticida	Classe II
Trimetropim	Diaminopirimidina	Antibióticos/bacteriostático	

Tabela 12 - Preparo de soluções dos analitos em estudo para LC-MS/MS.

Compostos Químicos	Solvente
Aldicarbe, carbofenationa, diclorvós, diflubenzuron, dimetridazol, etopobato, febantel, imidacloprido, malationa, metomil, monensina, oxfendazol, pirimicarbe, praziquantel, salinomicina, spinosad, sulfadiazina, tiabendazol, toltrazuril, triclabendazol	Metanol

Compostos Químicos	Solvente
Abamectina, azinfós metil, carbaril, carbofuran, ciflutrina, cialotrina, cipemetrina, clorfenvinfós, clorpirifós etilico, deltametrina, dimetoato, doramectina, emamectina, eprinomectina, etiona, fentiona, fipronil, forato, fosmete, ivermectina, lufenuron, metamidofós, metiocarbe, metronidazol, monocrotofós, moxidectina, permetrina, piretrina, propoxur	Acetonitrila

Compostos Químicos	Solvente
Sulfadimetoxina	
Nicarbazin	DMSO
Albendazol	Metanol:ácido fórmico 4%
Mebendazol	Metanol:ácido fórmico 20%,
Clopidol e febendazol	Metanol/DMSO 12% e 16%,
Closantel	Acetonitrila 8% THF
Diaveridina	Acetonitrila/água/metanol (7:1:2, v/v/v)
Diclazuril e levamisol	THF/água (1:1, v/v)
Ciromazina, maduramicina, robenidina, trimetoprim	Metanol:água (1:1, v/v)
Ronidazol	Acetonitrila/água (3:7, v/v)
Teflubenzuron	Metanol/acetona (8:2, v/v)
Diazinona	Tolueno

Tabela 13 - Compostos ou analitos, grupo e classe química e toxidade dos componentes em estudo, avaliados pelo método GC-MS/MS.

Analitos	Grupo Químico	Classe	Classificação Toxicológica
Alacroro	Cloroacetanilida	Herbicida	III
Ametrina	Triazina	Herbicida	III
Atrazina	Triazina	Herbicida	III
Benalaxil	Acilalaninato	Fungicida	III
Bifentrina	Piretróide	Inseticida/Formicida/Acaricida	II
Boscalida	Anilida	Fungicida	III
Bromopropilato	Benzilato	Acaricida	III
Bupirimato	**Não autorizado**	-	-
Buprofenzina	Tiadiazinona	Inseticida/Acaricida	IV
Cadusafós	Organofosforado	Inseticida/Nematicida	I
Carbofenotiona	**Excluído**	-	-
Ciflutrina II	**Não autorizado**	-	-
Ciflutrina III	**Não autorizado**	-	-
Cipermetrina I	Piretróide	Inseticida/Formicida	II
Cipermetrina II	Piretróide	Inseticida/Formicida	II
Cipermetrina III	Piretróide	Inseticida/Formicida	II
Cipermetrina IV	Piretróide	Inseticida/Formicida	II
Ciproconazol	Triazol	Fungicida	III
Ciprodinil	Anilinopirimidina	Fungicida	III
Clordano-cis	**Não autorizado**	-	-
Clordano-trans	**Não autorizado**	-	-
Clorfenapir	Análogo de Pirazol	Inseticida/Acaricida	II
Clorfenvinfós	**Não autorizado**	-	-
Coroprofam	**Excluído**	-	-
Clorotalonil	Isoftalonitrila	Fungicida	III
Clorpirifós	Organofosforado	Inseticida/Formicida/Acaricida	II
Clorpirifós-metílico	Organofosforado	Inseticida/Formicida/Acaricida	II
Cresoxim-metílico	Estrobilurina	Fungicida	III
DDT-p,p’	**Excluído**	-	-
Diazinona	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	II
Diclofluanida	**Não autorizado**	-	-
Diclorana	Cloroaromático	Fungicida	III
Diclorvós	Organofosforado	Inseticida	II
Dicofol, p,p’-	**Excluído**	-	-
Dissulfotom	**Organofosforado**	Inseticida/Acaricida/Fungicida	I

Analitos	Grupo Químico	Classe	Classificação Toxicológica
Endosulfan I	**Excluído**	-	-
Endosulfan II	**Excluído**	-	-
Endrin	**Excluído**	-	-
Epoxiconazol			
Espirodiclofeno	Cetoenol	Acaricida	III
Etiona	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	II
Etoprofós	Organofosforado	Namaticida/Inseticida	I
Etrimfós	**Excluída**	-	-
Fenamidona	Imidazolinona	Fungicida	II
Fenarimol	Pirimidil Carbinol	Fungicida	III
Fenazaquina	**Não autorizado**	-	-
Fenitrotiona	Organofosforado	Inseticida/Formicida	II
Fenotrina II	Piretróide	Inseticida	-
Fentiona	Organofosforado	Inseticida/Formicida/ Acaricida/Cupinicida	II
Fentoato	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	III
Fenvalerato I	Piretróide	Inseticida/Acaricida	II
Fenvalerato II	Piretróide	Inseticida/Acaricida	II
Fepropimorfe	Morfolina	Fungicida	II
Fluasifope-P-butílico	Ác. Ariloxifenoxipropiônico	Herbicina	-
Fluquinconazol	Triazol	Fungicida	III
Flusilazol	**Não autorizado**	-	-
Flutriafol	Triazol	Fungicida	III
Forato	**Excluída**	-	-
Fosmete	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	I
Heptacloro	**Excluído**	-	-
Hexaclorobenzeno-alfa	**Excluído**	-	-
Hexaclorobenzeno-beta	**Excluído**	-	-
Hexaclorobenzeno-gama	**Excluído**	-	-
Hexaconazol	Triazol	Fungicida	III
Indoxacarbe	Oxadiazina	Inseticida/Cupinicida	III
Iprodiona	Dicarboximida	Fungicida	IV

Analitos	Grupo Químico	Classe	Classificação Toxicológica
Melationa	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	III
Metconazol	Triazol	Fungicida	I
Metidationa	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	II
Metolacloro	Cloroacetanilida	Herbicida	III
Metoxicloro,pp’	**Excluído**	-	-
Mevinfós, E-	Orgonofosforado	Inseticida/Acaricida	I
Mevinfós, Z-	Orgaofosforado	Inseticida/Acaricida	I
Microbutanil	Triazol	Fungicida	I
Nuarimol	**Não autorizado**	-	-
Oxadixil	**Excluído**	-	-
Paration a	**Excluído**	-	-
Paration a-metílica	**Excluído**	-	-
Penconazol	**Não autorizado**	-	-
Pendimetalina	Dinitroanilina	Herbicida	III
Permetrina, (1R)-cis-	Piretróide	Inseticida/Formicida	III
Picoxistrobina	Estrobilurina	Fungicida	III
Piraclostrobina	Estrobilurina	Fungicida	II
Pirazofós	Fosforotioato de heterociclo	Fungicida/Inseticida	II
Piridabem	Piridazinona	Acaricida/Inseticida	II
Pirimetanil	Anilinopirimidina	Fungicida	III
Pirimicarbe	Dimetilcarbamato	Inseticida	II
Pirimifós-metílico	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	III
Procimidona	Dicarboximida	Fungicida	IV
Profenofós	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	II
Prometrina	Triazina	Herbicida	III
Propiconazol I	Triazol	Fungicida	II
Propiconazol II	Triazol	Fungicida	II
Protiofós	Organofosforado	Inseticida/Acaricida	II
Quinalfós	**Não autorizado**	-	-
Simazina	Triazina	Herbicida	III
Tebuconazol	Triazol	Fungicida	IV
Tebufempirade	**Nâo autorizado**	-	-
Terbufós	Organofosforado	Inseticida/Nematicida	I
Tetraconazol	Triazol	Fungicida	II

Analitos	Grupo Químico	Classe	Classificação Toxicológica
Tetradifona	Clorodifenilsulfona	Acaricida	IV
Triadimefom	Triazol	Fungicida	III
Triazofós	Organofosforado	Inseticida/Acaricida/ Nematicida	II
Trifloxistrobina	Estrobilulurina	Fungicida	II
Trifluralina	Dinitroanilina	Herbicida	III
Vinclozolina	**Não autorizado**	-	-