



Bolsista: Laura Gardenal Bertolucci
Co-orientador: Dr. Mateus Henrique Petrarca
Orientadora: Prof. Dra. Adriana Pavesi Arisseto Bragotto

Faculdade de Engenharia de Alimentos
Departamento de Ciência dos Alimentos

Determinação de resíduos de fármacos veterinários benzimidazóis em alimentos destinados ao público infantil

Estudos apontam que a exposição precoce a substâncias danosas pode causar diversas doenças na infância e também na vida adulta, como o câncer e doenças neurodegenerativas, interferindo na expectativa de vida dos afetados (Labord et al., 2015). Drogas veterinárias são compostos químicos largamente utilizados na produção agropecuária com funções como antibiótica, antimicrobiana e antiparasitária. Apesar de proporcionarem um aumento no rendimento da produção, resíduos destes compostos podem permanecer nos produtos de origem animal oriundos de animais submetidos a esse tipo de tratamento, e até serem biotransformados no organismo do ser vivo originando outras moléculas nocivas (Vidal & Frenich, 2012).

Materiais e Métodos

As moléculas de benzimidazóis analisadas foram: Albendazol, Fembendazol, Mebendazol, Oxfendazol e Tiabendazol. Para a validação do método analítico, foram preparadas soluções de trabalho contendo os 5 padrões na concentração de 0,2 µg/mL em acetonitrila. Um sistema de cromatografia líquida de ultra alta performance (UHPLC 1290) acoplado a um espectrômetro de massas com fonte de ionização *electrospray* (ESI) e analisador triplo quadrupolo Agilent 6460 (Agilent Technologies, EUA) foi empregado para a análise dos benzimidazóis. A análise cromatográfica foi realizada em fase reversa empregando uma coluna cromatográfica C18 (4,6 mm x 150 mm, 3,5 µm; Agilent Zorbax SB) e fase móvel binária composta por água ultrapura deionizada com 0,1% de ácido fórmico (solvente A) e acetonitrila contendo 0,1% de ácido fórmico (solvente B).

Na tentativa de tornar os diluentes das amostras mais compatíveis com a fase móvel utilizada, foram realizados três testes de possíveis soluções diluentes das amostras para serem injetadas no cromatógrafo:

- Teste 1: 80% H₂O + 20% acetonitrila
- Teste 2: 79,9% H₂O + 20% acetonitrila + 0,1% ácido fórmico
- Teste 3: 79% H₂O + 20% acetonitrila + 1% ácido fórmico

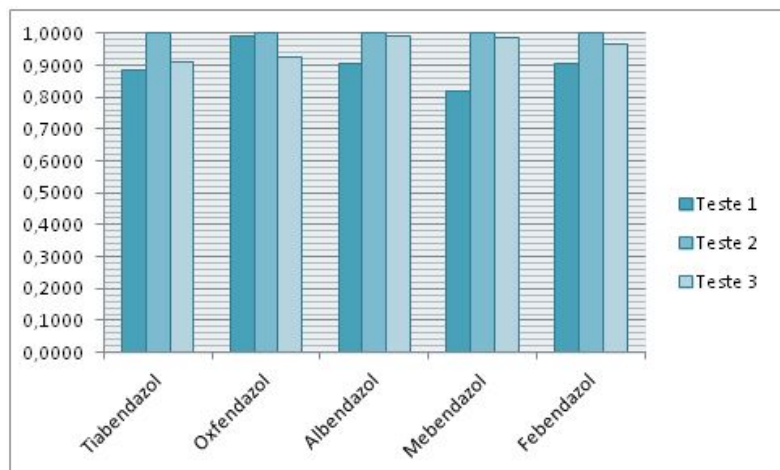


Figura 1. Áreas dos picos dos cromatogramas de acordo com os testes de diluentes realizados

De acordo com a figura 1, pode-se perceber que o teste 2 foi o que gerou picos com maior área para todas as moléculas. Dessa forma, podemos concluir que o diluente mais efetivo para esse processo é uma solução composta por 79,9% H₂O, 20% acetonitrila e 0,1% ácido fórmico.

Esclarecimentos

Em virtude da pandemia de Covid-19 e, conseqüentemente, a suspensão das atividades presenciais na FEA/UNICAMP, não foi possível concluir as atividades laboratoriais previstas para o 1º semestre de 2020, referentes à validação intralaboratorial do método LC-MS/MS desenvolvido e as análises das amostras de alimentos infantis. Assim, foram necessárias alterações no projeto de modo a manter o objetivo principal do estudo e como uma alternativa não presencial para substituir as atividades necessárias para a conclusão da pesquisa. Dessa forma, para dar continuidade ao projeto remotamente, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o objetivo de identificar os principais benzimidazóis reportados em alimentos infantis na literatura e, então, a partir dos níveis de concentração encontrados foi estimada a ingestão diária de benzimidazóis a partir do consumo de papinhas salgadas contendo carnes e fórmulas infantis a base de leite e/ou derivados, considerando sexo, idade e peso corpóreo de acordo com a Organização Mundial de Saúde.

Levantamento de dados da literatura

Foram encontrados dois estudos que relatavam a presença de benzimidazóis em alimentos infantis, um estudo chinês conduzido por (Jia et al., 2014) e outro espanhol conduzido por (Aguilera-Luiz, M. M. et al., 2012). Os dados apresentados aqui serão do estudo chinês

(tabela 1) visto que eles apresentavam maior número de casas decimais e, portanto, possivelmente são mais precisos e exatos.

Tabela 1. Concentração de benzimidazóis em alimentos infantis

Alimento infantil	Composto	µg.kg⁻¹
Papinha infantil contendo carne	Fembendazol	4,90
	Albendazol	1,45
Fórmula infantil enriquecida à base de leite	Oxfendazol	21,0
	Tiabendazol	3,04

Fonte : Jia et al., (2014)

Estimativa da quantidade de benzimidazóis ingerida por bebês

Para realização desta estimativa, foram coletados dados da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006) sobre o peso corporal médio de bebês em diferentes idades (tabela 2). Além disso, também foram coletados dados do consumo médio de papinhas salgadas por bebês de diferentes idades (tabela 3).

Tabela 2. Peso corpóreo (mediana) para bebês de 6 e 11 meses de idade.

Peso corpóreo (kg)	6 meses	11 meses
Sexo feminino	7,3	8,7
Sexo masculino	7,9	9,4

Fonte: WHO, 2006

Tabela 3. Consumo diário médio de fórmulas infantis por bebês de diferentes idades.

Idade (meses)	Consumo (gramas)
0-6	168 g
6-12	112 g
12-24	84 g

Fonte: PAIVA et al. (2019).

De acordo com os dados reportados por Jia et al. (2014) (Tabela 1), resíduos de albendazol, tiabendazol e oxfendazol foram observados em amostras de fórmulas infantis. Logo, as estimativas de ingestão diária variaram entre 0,017 µg de albendazol por kg de peso corpóreo e 0,483 µg de oxfendazol por kg de peso corpóreo (Tabela 4). Também foi inserido nas tabelas 4 e 5 os valores da ingestão diária aceitável de cada um dos compostos de acordo com a Instrução Normativa n° 51 publicada em 19 de dezembro de 2019 (ANVISA, 2019).

Tabela 4. Ingestão diária de resíduos de benzimidazóis ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corpóreo) a partir do consumo de fórmulas infantis por bebês de 6 e 11 meses de idade.

		Albendazol	Tiabendazol	Oxfendazol
Bebê do sexo feminino	6 meses	0,033	0,070	0,483
	11 meses	0,019	0,039	0,271
Bebê do sexo masculino	6 meses	0,031	0,065	0,446
	11 meses	0,017	0,036	0,251
IDA (ingestão diária aceitável)		50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc	100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc	7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc

Tabela 9. Ingestão diária de fembendazol ($\mu\text{g}/\text{kg}$ peso corpóreo) a partir do consumo de papinhas contendo carne por bebês de 6 e 11 meses de idade.

Bebê do sexo feminino	6 meses	0,141	0,075
	11 meses	0,118	0,063
Bebê do sexo masculino	6 meses	0,130	0,069
	11 meses	0,109	0,058
IDA (ingestão diária aceitável): 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ pc			

Diversos fatores estão inter-relacionados à presença de resíduos de fármacos veterinários em alimentos de origem animal, tais como as características do animal, propriedades farmacocinéticas do fármaco, e dosagens e tempo de carência inapropriados. Assim, a principal preocupação de saúde pública frente à presença de resíduos de fármacos veterinários em alimentos é o desenvolvimento de microrganismos patogênicos resistentes, em decorrência de uma constante exposição a baixas concentrações por tempo e frequência prolongados, disrupção da flora intestinal normal e reações de hipersensibilidade (Beyene, 2016).

Considerações Finais

A partir dos níveis de concentração reportados na literatura para os benzimidazóis em alimentos infantis, foi possível estimar a ingestão diária desses compostos considerando

o consumo de fórmulas infantis e papinhas salgadas com carnes para bebês de 6 e 11 meses de vida. De acordo com os valores encontrados e com a ingestão diária aceitável divulgados pela ANVISA, é possível concluir que os componentes, nas concentrações encontradas, possivelmente não apresentam risco à saúde dos bebês.

Referências Bibliográficas

- AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, Instrução normativa N° 51, DE 19 DE DEZEMBRO DE 2019. Publicado em: 26/12/2019 | Edição: 249 | Seção: 1 | Página: 98
- AGUILERA- LUIZ, M. M.; VIDAL, J. L. M., ROMERO-GONZÁLEZ, R.; FRENICH, A. G. (2012). Multiclass method for fast determination of veterinary drug residues in baby food by ultra-high-performance liquid chromatography – tandem mass spectrometry. *Food Chemistry*, 132 (4), 2171–2180. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.12.042>.
- Beyene, T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health, *J. Veterinar. Sci. Technol.* 7 (2016) 285.
- European Food Safety Authority (2012) Scientific opinion on exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of threshold of toxicological concern (TTC). *EFSA J* 10:2750.
- JIA, W.; CHU, X.; LING, Y.; HUANG, J.; CHANG, J. High-throughput screening of pesticide and veterinary drug residues in baby food by liquid chromatography coupled to quadripole Orbitrap mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1347 (2014), 122-128. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chroma.2014.04.081>
- PAIVA, E. L.; MILANI, R. F.; MORGANO, M. A.; ARISSETO-BRAGOTTO, A. P. Aluminum in infant formulas commercialized in Brazil: Occurrence and exposure assessment. *Journal of Food Composition and Analysis*, 82 (2019) 103230.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2006. WHO child growth standards: *Methods and development*. Geneva (Switzerland): WHO; [cited 2009 Sept 30]. Available from: http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/index.html/