

GIULIA GUMIERO GUIRALDELLI

**PERÍODO DE CARÊNCIA DE MEDICAMENTO VETERINÁRIO EM
TECIDOS COMESTÍVEIS DE ORIGEM ANIMAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção de grau de médico veterinário.

Preceptor: *Prof. Dr. José Paes de Oliveira Filho*

Botucatu

2022

GIULIA GUMIERO GUIRALDELLI

**PERÍODO DE CARÊNCIA DE MEDICAMENTO VETERINÁRIO EM
TECIDOS COMESTÍVEIS DE ORIGEM ANIMAL**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação apresentado à Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, SP, para obtenção de grau de médico veterinário.

Área de concentração: Inspeção de produtos de origem animal

Preceptor: *Prof. Dr. José Paes de Oliveira Filho*

Coordenador de estágios: *Prof. Dr. José Paes de Oliveira Filho*

Botucatu

2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Guiraldelli, Giulia Gumiero.

Período de carência de medicamento veterinário em
tecidos comestíveis de origem animal / Giulia Gumiero
Guiraldelli. - Botucatu, 2022

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Medicina
Veterinária) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina Veterinária e
Zootecnia

Orientador: José Paes de Oliveira Filho

Capes: 50505009

1. Medicamentos veterinários. 2. Período de carência.
3. Resíduos.

Palavras-chave: Medicamento veterinário; Período de
carência; Resíduos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, por sempre me incentivar e ser minha base de apoio durante toda minha formação. Aos meus pais, muito obrigada por permitirem que eu vivesse o sonho de me graduar em uma instituição pública. Ao meu sobrinho Bernardo, que mal sabe, mas carrega com ele todo meu amor e é o ponto de paz da nossa família.

À turma 54, por dividirem comigo diversos momentos e por me presentear com fiéis amigos que carregarei comigo além da graduação. Obrigada Amanda, Carol, César, Giovanna, Laura, Lorena, Matheus e Teng por tornarem essa jornada mais leve e divertida.

Ao meu orientador, Professor José Filho, por toda orientação durante os últimos anos e por acreditar em meu potencial. Aos professores Renée e Cadu, por me iniciarem na pesquisa científica e por todos os ensinamentos.

À CEVA, por permitir a realização de meu estágio curricular, principalmente ao time de pesquisa clínica, Mariana, Ana e Jéssica, por tanto me ensinarem e ajudarem nesse último ano.

Por fim, não poderia deixar de mencionar que sem Ele, nada disso seria possível. Sou grata por sempre me guiar nos momentos mais difíceis e por estar sempre ao meu lado.

GUIRALDELLI, GIULIA GUMIERO. Período de carência de medicamento veterinário em tecidos comestíveis de origem animal. Botucatu, 2022. 19p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Inspeção de Produtos de Origem Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

RESUMO

O uso de medicamentos veterinários em animais de produção pode gerar resíduos em seus tecidos, os quais podem ser prejudiciais à saúde humana. Como forma de garantir que a concentração de tais resíduos não exceda o Limite Máximo de Resíduo (LMR), que é um limite seguro, deve ser calculado o período de carência, que pode ser definido como intervalo de tempo que deve ser respeitado para que um animal possa ser abatido após ter sido tratado com certo medicamento veterinário. O cálculo desse período se dá pela execução de estudos clínicos de depleção de resíduos, dentro da empresa farmacêutica detentora de tal medicamento. A estimativa do período de carência usualmente é feita pelo ajuste de um modelo de regressão linear simples, seguido pelo cálculo de um limite de tolerância. Existem pressupostos estatísticos que devem ser atendidos para que esse método de escolha possa ser utilizado, porém nem sempre isso ocorre. Assim, quando não é possível fazer o uso da regressão linear, opta-se por uma abordagem alternativa, a qual além de estabelecer o período de carência no momento em que as concentrações de resíduos, em todos os tecidos de todos os animais, estão iguais ou abaixo dos respectivos LMR, também faz uso de um intervalo de segurança, a fim de compensar as incertezas inerentes a diversos parâmetros.

Palavras chave: medicamento veterinário, resíduos, período de carência

GUIRALDELLI, GIULIA GUMIERO. Veterinary drugs withdrawal period for edible tissues of food producing animals. Botucatu, 2022. 19p. Trabalho de conclusão de curso de graduação (Medicina Veterinária, Área de Concentração: Inspeção de Produtos de Origem Animal) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Campus de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

ABSTRACT

The use of veterinary drugs in production animals may generate residues in their tissues, which can be harmful to human health. In order to ensure that the concentration of these residues does not exceed the Maximum Residue Limit (MRL), which is a safe limit, it is necessary to establish a withdrawal period, which can be defined as the waiting period of time so that an animal can be slaughtered after being treated with a veterinary drug. The calculation of this period takes place through the execution of clinical studies, the marker residue depletion studies, within the pharmaceutical company that owns such drug. The estimation of the withdrawal period is normally obtained by the fitting of a simple linear regression model, followed by the calculation of a tolerance limit. There are statistical assumptions that must be met for this method of choice to be used, but this is not always the case. Thus, when it is not possible to use linear regression, an alternative approach is chosen, which, in addition to establishing the withdrawal period at the time when residue concentrations in all tissues of all animals are equal or below the respective MRL, also makes use of a safety interval in order to compensate for the uncertainties inherent in various parameters.

Key words: veterinary drugs, residues, withdrawal period

SUMÁRIO

RESUMO	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO	8
2. REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1. Produto de uso veterinário e suas aplicações na produção animal	9
2.2. Licenciamento de medicamentos veterinários e legislação vigente	10
2.3. Resíduos de medicamento veterinário e período de carência	11
2.4. Segurança alimentar	12
2.5. Estudo de depleção de resíduos	12
2.6. Métodos de estabelecimento do período de carência: regressão linear e método alternativo	13
3. CONCLUSÃO	15
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

1. INTRODUÇÃO

Medicamento pode ser definido como qualquer substância química empregada em um organismo vivo, visando obter efeitos benéficos (SPINOSA *et al.*, 2016) ou como produto que possui como finalidade a terapêutica, profilaxia ou diagnóstico, ou modificar as funções fisiológicas ou comportamentais (BRASIL, 2022b). O uso de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos, além de assegurar a saúde animal, é essencial no compromisso de garantia de alimento seguro e saudável para consumo humano e no desenvolvimento da pecuária (CASELANI, 2014).

O uso de medicações pode ocasionar o aparecimento de resíduos que são componentes farmacologicamente ativos do medicamento veterinário e seus metabólitos, em qualquer porção comestível do produto de origem animal (BRASIL, 2022b). Entretanto, quando presentes em níveis acima dos Limites Máximos de Resíduos (LMR), esses resíduos podem representar risco à saúde humana, provocando, por exemplo, reações alérgicas e alterações na microbiota intestinal humana (KANEENE&MILLER, 1997; PASCHOAL *et al.*, 2008; PRESTES *et al.*, 2013). Além disso, o desenvolvimento de resistência a medicamentos em bactérias de origem alimentar é uma área de grande preocupação (KANEENE&MILLER, 1997).

A presença de resíduos de produtos veterinários é uma questão de grande relevância não somente para a saúde dos consumidores, mas também apresenta impacto no setor econômico, comprometendo especialmente relações comerciais internacionais de exportação de tecidos comestíveis de origem animal, devido ao fato de haver diferentes LMRs estabelecidos para os diversos mercados mundiais (MARTIN, 2011; PACHECO-SILVA *et al.*, 2014; SPISSO *et al.*, 2009).

A indústria farmacêutica necessita realizar o licenciamento de seus produtos através de autoridades regulatórias locais e para tal é necessário a realização de estudos clínicos de diferentes intuitos como os de segurança, eficácia e depleção de resíduos (SPISSO *et al.*, 2009). Através do estudo de depleção de resíduos é estabelecido um período de carência, ou seja, é estabelecido um intervalo de tempo entre o último tratamento do animal com o

medicamento veterinário e a coleta de tecidos comestíveis do animal tratado que assegura que a quantidade de resíduos de medicamentos veterinários no alimento seja igual ou inferior ao seu LMR (BRASIL, 2022b).

Nesse cenário, fica evidente a importância do estabelecimento do período de carência de forma segura e que siga as legislações do local em que o produto veterinário será comercializado. Atualmente, para o cálculo de estimação do período de carência a abordagem estatística mais utilizada é a regressão linear, sendo ela recomendada por grandes órgãos mundiais como dos Estados Unidos da América (FDA, 2022) e da União Europeia (EMA, 2022). Abordagens alternativas também são discutidas, principalmente para casos em o método estatístico de eleição (regressão linear) não é possível ser realizado devido aos dados não preencherem todos os pressupostos estatísticos (EMA, 2022; FDA, 2022).

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Produto de uso veterinário e suas aplicações na produção animal

A definição de produto de uso veterinário segundo a Lei Nº 12.689, de 19 de julho de 2012 é dada por (BRASIL, 2012):

Produto de uso veterinário: toda substância química, biológica, biotecnológica ou preparação manufaturada cuja administração seja aplicada de forma individual ou coletiva, direta ou misturada com os alimentos, destinada à prevenção, ao diagnóstico, à cura ou ao tratamento das doenças dos animais, incluindo os aditivos, suprimentos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de uso ambiental ou equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, bem como os produtos destinados ao embelezamento dos animais.

O Brasil em 2020 apresentou o maior rebanho bovino do mundo (14,3% do rebanho mundial), o terceiro maior de suínos (4,4% do rebanho mundial) e o quarto maior de galináceos (5,6% do rebanho mundial) (EMBRAPA, 2021). Com isso, em 2020, o Brasil ocupou o terceiro lugar de produção total de carnes (bovina, suína e de frango), sendo o segundo maior exportador de carnes do mundo (EMBRAPA, 2021). Já em relação ao consumo de proteína de origem

animal, em 2021, foi registrado o consumo *per capita* de 45,56 kg para carne de frango, 36,4 kg para carne bovina e 16,7 kg para carne suína (ABIEC, 2021; ABPA, 2022).

Para atender a demanda mundial por proteína animal e intensificar a produção animal, que no caso brasileiro já é alta, é preciso cada vez mais fazer o uso adequado de medicamentos veterinários, os quais têm proporcionado diminuição das taxas de morbidade e mortalidade, além de promover melhores condições de saúde aos animais (CASELANI, 2014; FAO, 2011).

2.2. Licenciamento de medicamentos veterinários e legislação vigente

Medicamentos veterinários comercializados precisam primeiro ser licenciados, ou seja, devem passar por estudos clínicos realizados na espécie alvo dentro da empresa farmacêutica. Esses estudos quando realizados em animais com tecidos destinados a consumo humano, precisam ser referente à segurança, eficácia e depleção de resíduos do medicamento em teste. Então, deve ser apresentado um dossiê com os resultados às autoridades regulatórias locais para que seja averiguado se tudo foi feito adequadamente seguindo a legislação e se o produto performou dentro do esperado para classe farmacêutica do mesmo nos estudos.

No Brasil, o órgão responsável por fornecer esse licenciamento, fazendo o registro e fiscalização tanto do produto de uso veterinário quanto dos estabelecimentos que os fabricam e os comercializam é o Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA). E o Decreto nº 5.053 MAPA, de 22 de abril de 2004 (BRASIL, 2004) determina que o período de carência deve ser apresentado em bula, rótulo-bula, cartucho-bula, o rótulo e o cartucho, ou invólucro, de produtos indicados para animais destinados ao consumo humano.

No entanto, até 2018 o Brasil não possuía uma legislação própria com o estabelecimento de LMRs para medicamentos veterinários, assim, utilizava como referência limites estabelecidos por autoridades internacionais como União Europeia. O fato de não possuir legislação própria já preocupava as autoridades

brasileiras desde então (ANVISA, 2018) e, em 2019, saiu a primeira legislação a respeito do tema que em 2022 foi atualizada e está em vigor desde setembro deste ano (BRASIL, 2022a; BRASIL, 2022b).

2.3. Resíduos de medicamento veterinário e período de carência

A legislação vigente atualmente no Brasil (BRASIL, 2022b) entende como resíduos de medicamentos veterinários o insumo farmacêutico ativo (IFA) e seus metabólitos que estão presentes em qualquer porção comestível de produtos de origem animal, sendo o IFA o componente farmacologicamente ativo do medicamento veterinário. Esses resíduos tem uma quantidade de concentração máxima que é legalmente permitida em alimentos de origem animal, o que se denomina como LMR (expresso em mg/kg ou µg/kg). (BRASIL, 2022b; EMA, 2022).

O LMR é estipulado com base na ingestão diária aceitável (quantidade estimada de resíduos de medicamentos que pode ser ingerida diariamente durante toda vida sem risco à saúde humana), no resíduo marcador e seus metabólitos (total de resíduos presentes nas porções comestíveis do alimento de origem animal) e na distribuição tecidual (BRASIL 2022b). Assim, o LMR é estabelecido para que a ingestão máxima teórica, definida a partir do risco toxicológico e microbiológico, não seja extrapolada. Além disso, é adicionado um fator de segurança para o cálculo final do LMR (GREENLEES, 2003; MACLACHLAN&MUELLER, 2012). Com o valor do LMR definido, pode-se realizar a estimativa do período de carência, sendo um cálculo para cada produto de uso veterinário, com o objetivo de garantir que o resíduo do produto no alimento de origem animal não ultrapasse o LMR (EMA, 2022).

O período de carência, intervalo de tempo em que a concentração do resíduo em todos os tecidos obtidos de animais encontra-se em quantidade não superior ou igual ao LMR, é estabelecido através de análises farmacocinéticas específicas para cada substância farmacológica específicas em cada espécie animal (FDA, 2022; VICH, 2015). Esse período é expresso em dias e é

estabelecido pela empresa farmacêutica patrocinadora do estudo, ou seja, aquela que é responsável pelo medicamento. Sendo assim, animais tratados com medicamento veterinário de acordo com as orientações da bula, podem ter seus tecidos destinados ao consumo após o intervalo de tempo expresso em bula como o necessário para que as concentrações de cada substância não exceda o LMR definido (MACLACHLAN&MUELLER, 2012).

2.4. Segurança dos alimentos

A segurança alimentar corresponde a uma série de medidas a serem empregadas para fornecer alimentos seguros, evitando possíveis riscos à saúde do consumidor. Estas medidas estão inseridas nas boas práticas de fabricação, na fiscalização oficial e na correta aplicação de normas e padrões técnicos estabelecidos (KANEENE&MILLER, 1997; SPISSO *et al.*, 2009). No setor de produção animal, a segurança dos alimentos compreende ações de vigilância sanitária e combate às doenças veterinárias, inspeção da industrialização de produtos de origem animal e fiscalização da fabricação de medicamentos veterinários (SPISSO *et al.*, 2009).

A realização de estudos de depleção de resíduo, a partir da avaliação dessas substâncias, tem como intuito a promoção da segurança dos alimentos de todos os IFAs presentes nos produtos veterinários destinados a animais de produção (EMA, 2022; FDA, 2022; SPISSO *et al.*, 2009; VICH, 2015).

Um dos principais pontos de alerta nessa área é a questão da resistência a antibióticos associada a uma maior exposição da população humana a alimentos contendo resíduos de tais substâncias, já que algumas classes desse medicamento podem ser usadas tanto em animais e quanto em seres humanos (MCEWEN&FEDORKA-CRAY, 2002). Existem algumas evidências do impacto que isso pode gerar na saúde pública como o surgimento de bactérias multirresistentes, mas esse assunto ainda não está totalmente esclarecido (MCEWEN&FEDORKA-CRAY, 2002).

2.5. Estudo de depleção de resíduos

Estudos de depleção de resíduo requerem que o medicamento seja administrado a grupos de animais na maior dose recomendada e pelo maior período tratamento, para cada espécie-alvo, seguindo as diretrizes publicadas em guias, como a GL48 da VICH (VICH, 2015). Amostras de tecidos comestíveis são então obtidas dos animais em intervalos de tempo apropriados para ser realizada a quantificação das concentrações de resíduo de tal medicamento (VICH, 2015).

Os estudos para determinação do período de carência são delineados e conduzidos de acordo com as orientações preconizadas pelos órgãos regulatórios ou guias internacionalmente reconhecidos (VICH, 2015) e possuem classicamente três etapas: clínica, analítica e estatística. Na primeira etapa, a clínica, os animais são escolhidos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão do estudo e então são expostos ao produto veterinário investigado (CRMV, 2021). Após o tratamento, em momentos previamente definidos, são obtidas as amostras biológicas de interesse (como músculo, rim, fígado e gordura) provenientes de animais abatidos que posteriormente vão ser analisadas em ensaios analíticos (VICH, 2011; VICH, 2015).

Na etapa analítica, o resíduo marcador é quantificado nas amostras biológicas. Previamente a essa etapa deve ocorrer a validação do método analítico utilizado, o que é previsto na RDC nº 730, de 1º de julho de 2022, para garantir uma análise segura (BRASIL, 2022b; PASCHOAL *et al.*, 2008). Já a etapa estatística se inicia desde o planejamento do estudo até o seu fim, tendo como primeiro passo o cálculo do número de animais, o que permite o delineamento do estudo, e termina com a análise dos dados brutos (dados gerados durante todo o estudo) (VICH, 2011; VICH, 2015).

2.6. Métodos de estabelecimento do período de carência: regressão linear e método alternativo

Para a determinação dos períodos de carência o guia da EMA (EMA/CVMP/SWP/735325/2012 Rev.2) preconiza a técnica de regressão linear como método de primeira escolha (EMA, 2022). Para a realização de uma análise

de regressão linear, visando a determinação dos períodos de carência em tecidos de um determinado ativo, é necessário realizar algumas verificações em relação aos dados brutos, sendo elas a inspeção dos dados (inspeção de valores abaixo do limite de quantificação do método); cálculo dos parâmetros de regressão linear dos dados log-transformados pelo Método dos Mínimos Quadrados; e inspeção visual do ajuste da reta de regressão às observações (dados log-transformados) (EMA, 2022).

Além disso, também deve ser feita a verificação da homogeneidade das variâncias dos dados log-transformados entre os grupos de abate (teste de Cochran); verificação de linearidade dos dados log-transformados *versus* tempo (teste F); verificação se os erros seguiam uma distribuição normal (Teste de Shapiro-Wilk e avaliação do gráfico de probabilidade normal dos resíduos) e o cálculo do limite de tolerância uni-caudal de 95% (com um nível de confiança de 95%) (EMA, 2022).

Para que seja possível realizar a regressão linear os dados brutos precisam seguir as seguintes premissas estatísticas: $P > 0,05$ para o teste de Cochran; $P > 0,05$ para o teste F; e $P > 0,10$ para o teste de Shapiro-Wilk (EMA, 2022).

Para determinação do período de carência pelo método de regressão linear, deve-se utilizar o mínimo de três pontos distintos de abate para a obtenção de uma reta de regressão linear com confiabilidade mínima e, ainda, deve haver mais de um animal por ponto para geração de variabilidade biológica e confiabilidade dos dados. Porém, esse cálculo fica impossibilitado de ser aplicado, como por exemplo, quando não há formação do número mínimo de pontos para estabelecimento de uma reta de regressão. Um caso típico é aquele onde as concentrações na amostra alcançam níveis significativos (maior que o limite de quantificação) nos dois primeiros pontos de coleta, mas não nos subsequentes. Desta forma não há formação de três pontos (tempos diferentes de colheita) para a aplicação de uma reta de regressão linear, tendo que ser utilizada uma metodologia alternativa (EMA, 2022).

O mesmo guia (EMA, 2022) descreve uma possível metodologia alternativa, prevendo que, em casos nos quais os dados disponíveis não permitam

o uso do modelo estatístico de escolha, tal abordagem alternativa deveria ser considerada para determinar os períodos de carência em tecidos. O conceito deste método é o estabelecimento do período de carência no momento em que as concentrações de resíduos, em todos os tecidos de todos os animais, estão iguais ou abaixo dos respectivos LMR. No entanto, quando este momento é definido, a estimativa de um intervalo de segurança deve ser considerada, a fim de compensar as incertezas inerentes a diversos parâmetros (tamanho amostral, número, frequência e escolha dos momentos de abate, variabilidade dos dados e fatores analíticos, tais como o limite de detecção, entre outros) (EMA, 2022).

O valor de um intervalo de segurança depende de vários fatores, não fáceis de especificar, decididos pelo desenho do estudo, pela qualidade dos dados e, finalmente, pelas propriedades farmacocinéticas de cada substância ativa. Desta forma, considera-se como período seguro aquele tempo de coleta no qual todas as amostras apresentaram seus valores de concentração abaixo do LMR, com a aplicação de um fator de segurança entre 10 e 30% (EMA, 2022). O guia ainda oferece algumas recomendações para a determinação do intervalo de segurança como considerar um fator de 10% seguro quando, no primeiro tempo em que as concentrações estiverem abaixo do LMR, estas também estiverem abaixo do limite de quantificação; ou, quando concentrações residuais dos animais apresentam alta variabilidade em cada tempo de coleta, um intervalo de segurança de 30% é recomendado, entre outras recomendações (EMA, 2022).

3. CONCLUSÃO

Os estudos clínicos de depleção de resíduos são uma maneira das autoridades regulatórias assegurarem que o alimento de origem animal, mesmo depois de o animal ser tratado com tal produto de uso veterinário, esteja apto para consumo humano no que diz respeito a resíduos medicamentosos. Já para a indústria farmacêutica, é uma forma de garantir que a partir do uso correto de seus medicamentos licenciados, seguindo as recomendações prescritas em bula, não há problema algum destinar os produtos desses animais tratados ao consumo humano.

No que diz respeito à preocupação humana em relação à própria segurança alimentar, é imprescindível que esses estudos sejam realizados de forma séria e que os produtores de alimentos de origem animal sigam todas as orientações da bula de tal medicamento, sendo uma delas o período de carência.

O cálculo de período de carência é uma maneira de tentar prever a partir de que ponto pós-tratamento é seguro o consumo dos tecidos do animal tratado. Atualmente o método de eleição para estabelecer esse período é a regressão linear, mas isso não impede de que essa abordagem mude a partir de futuras descobertas e avanços da tecnologia.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNE. **Beef report – perfil da pecuária no Brasil 2021**. São Paulo: ABIEC, 2021. Disponível em: <https://www.abiec.com.br/publicacoes/beef-report-2021/> Acesso em: 12 out. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PROTEÍNA ANIMAL. **Relatório anual 2022**. São Paulo: ABPA, 2022. Disponível em: <https://abpa-br.org/wp-content/uploads/2022/05/Relatorio-Anual-ABPA-2022-1.pdf> Acesso em: 12 out. 2022.

BEYENE, T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. **Journal of Veterinary Science & Technology**, Los Angeles, v. 7, n. 1, p. 1-7, 2016.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Anvisa discute medicamentos veterinários em alimentos**. Brasília: ANVISA, 2018. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?> Acesso em: 12 out. 2022.

BRASIL. Lei nº 12.689, de 19 de julho de 2012. Altera o Decreto-Lei nº 467, de 13 de fevereiro de 1969, para estabelecer o medicamento genérico de uso veterinário. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 1-3, 20 jul. 2012.

BRASIL. Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004. Aprova o regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 1-44, 23 abr. 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução normativa IN N° 162, de 1° de julho de 2022. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 238, 6 jul. 2022a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 730, de 1° de julho de 2022. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, p. 223, 6 jul. 2022b.

CASELANI, K. Resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, Umuarama, v.17, n.3, p.189-197, 2014.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA VETERINÁRIA. **Guia de boas práticas clínicas para avaliação de produtos veterinários**. São Paulo: CRMV, 2021. Disponível em: <https://www.sbppc.org.br/downloads/guias-de-boas-praticas-clinicas.pdf> Acesso em: 12 out. 2022.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. **O agro no Brasil e no mundo: uma síntese do período de 2000 a 2020**. Brasília: EMBRAPA, 2021. Disponível em: <https://www.embrapa.br/documents/10180/62618376/O+AGRO+NO+BRASIL+E+NO+MUNDO.pdf/41e20155-5cd9-f4ad-7119-945e147396cb> Acesso em: 12 out. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Guideline on determination of withdrawal periods for edible tissues (EMA/CVMP/SWP/735325/2012 Rev.2)**. Amsterdam: EMA, 2022. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-guideline-determination-withdrawal-periods-edible-tissues-revision-2_en.pdf Acesso em: 12 out. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATION. **World Livestock 2011 – Livestock in food security**. Roma: FAO, 2011. Disponível em: <<https://www.fao.org/3/i2373e/i2373e.pdf>> Acesso em: 12 out. 2022.

FRIEDLANDER, L. G.; BRYNES, S. D.; FERNÁNDEZ, A. H. The human food safety evaluation of new animal drugs. **The Veterinary Clinics of North America Food Animal Practice**, Philadelphia, v. 15, n. 1, p. 1-11, 1999.

GREENLEES, K. J. Animal drug human food safety toxicology and antimicrobial resistance - the square peg. **International Journal of Toxicology**, Thousand Oaks, v. 22, n. 2, p. 131-134, 2003.

INTERNATIONAL COOPERATION ON HARMONIZATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF VETERINARY

MEDICINAL PRODUCTS. **Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals:** metabolism study to determine the quantity and identify the nature of residues (VICH-GL46).
Bruxelas: VICH, 2011. Disponível em:
<https://vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharma-safety/metabolism-and-residue-kinetics.html> Acesso em: 12 out. 2022.

INTERNATIONAL COOPERATION ON HARMONIZATION OF
TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF VETERINARY
MEDICINAL PRODUCTS. **Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food-producing animals:** marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods (VICH-GL48).
Bruxelas: VICH, 2015. Disponível em:
<https://vichsec.org/en/guidelines/pharmaceuticals/pharma-safety/metabolism-and-residue-kinetics.html> Acesso em: 12 out. 2022.

KANEENE, J. B.; MILLER, R. Problems associated with drug residues in beef from feeds and therapy. **Revue Scientifique et Technique**, Paris, v. 16, n. 2, p. 694-708, 1997.

MACLACHLAN, D. J.; MUELLER, U. A refined approach to estimate exposure for use in calculating the maximum residue limit of veterinary drugs. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, New York, v. 62, n. 1, p. 99-106, 2012.

MARTIN, J. G. P. Resíduos de antimicrobianos em leite - uma revisão. **Segurança Alimentar e Nutricional**, Campinas, v. 18, n. 2, p. 80-87, 2011.

MCEWEN, S. A.; FEDORKA-CRAY, P. J. Antimicrobial use and resistance in animals. **Clinical Infectious Diseases**, Oxford, v. 34, p. 93-106, 2002. Supl. 3.

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

PASCHOAL, J. A. R.; RATH, S.; AIROLDI, F. P. D. S.; REYES, F. G. Validação de métodos cromatográficos para a determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. **Química Nova**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 1190-1198, 2008.

PRESTES, O. D.; MARTINS, M. L.; FRIGGI, C. A.; MUNARETTO, J. S.; ADAIME, M. B.; ZANELLA, R. O estado da arte na determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal empregando técnicas cromatográficas acopladas à espectrometria de massas. **Química Nova**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 697-710, 2013.

SPINOSA, D. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017. 972 p.

SPISSO, B. F.; NÓBREGA, A. W.; MARQUES, M. A. S. Resíduos e contaminantes químicos em alimentos de origem animal no Brasil: histórico, legislação e atuação da vigilância sanitária e demais sistemas regulatórios. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 14, n. 6, p. 2091-2106, 2009.

UNITED STATES DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES - FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **General principles for evaluating the human food safety of new animal drugs used in food-producing animals**. Rockville: FDA, 2022. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/70028/download>. Acesso em: 12 out. 2022.