



Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ANVISA

PERGUNTAS & RESPOSTAS

Limites máximos de resíduos (LMR) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal

GERÊNCIA-GERAL DE ALIMENTOS

Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia

1ª edição

Brasília, 20 de maio de 2021.

ELABORAÇÃO

Gerência-Geral de Alimentos (GGALI)

Thalita Antony de Souza Lima

Angela Karinne Fagundes de Castro

Gerência de Avaliação de Risco e Eficácia (GEARE)

Ligia Lindner Schreiner

Ana Cláudia Marquim Firmo de Araújo

Carolina Araújo Vieira

Cleidiana Rios Cary

Denise Reis Martins Homerod

Diego Botelho Gaino

Fatima Machado Braga

Larissa Bertollo Gomes Porto

Luana de Castro Oliveira

Maria Eugenia Vieira Martins

Marina Ferreira Gonçalves

Mario Torres Angonese

Rebeca Almeida Silva

Patrícia Mandali de Figueiredo

Viviane Mega de Andrade Zalfa

Gerência de Padrões e Regulação de Alimentos (GEPAR)

Tiago Lanius Rauber

Ana Paula Rezende Peretti

Camila Miranda Moura

Lorena Beatriz Tozetto

Rodrigo Martins de Vargas

Gerência de Regularização de Alimentos (GEREG)

Patrícia Ferrari Andreotti

Adriana Moufarrege

Andressa Gomes de Oliveira

Juliana Araujo Costa

Rejane Rocha França

Renata Calegari Lino

Simone Coulaud Cunha

Stefani Faro de Novaes

Esta 1ª edição conta com 26 perguntas e respostas com orientações atualizadas sobre os atos normativos relacionados a limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO.....	6
II – LISTA DE ABREVIATURAS	8
III – PERGUNTAS E RESPOSTAS	9
ESCLARECIMENTOS SOBRE LMR DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS	9
1. O que é um limite máximo de resíduo (LMR) de medicamento veterinário?.....	9
2. Qual o objetivo em estabelecer LMR de medicamentos veterinários para alimentos?....	9
3. Onde constam os LMR de medicamentos veterinários para alimentos de origem animal autorizados no Brasil?	10
4. Como foram definidos os LMR previstos na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019? 10	
ESCLARECIMENTOS SOBRE A INSTRUÇÃO NORMATIVA ANVISA Nº 51, DE 2019.....	11
5. Qual o âmbito de aplicação da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	11
6. Como estão classificados os LMR na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?.....	13
7. O que significa um “LMR não necessário”: Anexo II da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	13
8. O § 1º do artigo 3º da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, considera incluídos no Anexo II da norma os diferentes graus de hidratação dos IFA fontes de vitaminas e minerais. O que isso significa?.....	14
9. O § 2º do artigo 3º da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, considera incluídos no Anexo II da norma os IFA fontes de nutrientes considerados seguros para consumo humano segundo a legislação sanitária de alimentos. O que isso significa?	14
10. Por que os IFA listados no Anexo III da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, possuem “LMR não recomendado”?	14
ESCLARECIMENTOS SOBRE AVALIAÇÃO DE CONFORMIDADE.....	16
11. O que significa “leite” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	16
12. O que significa “ovo” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	16
13. O que significa “gordura” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	16
14. O que significa “músculo” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	17

15. O que significa “peixe” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	17
16. O que significa “aves” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	17
17. O que significa a detecção de resíduo acima do limite previsto na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, para a matriz analisada?	17
18. O que significa a detecção de resíduo de IFA não listado nos Anexos I ou II da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?.....	18
19. O que significa a detecção de resíduo de IFA listado no Anexo III da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019 (LMR não recomendado)?.....	18
20. O que significa a detecção de resíduo em alimento de espécie animal não prevista na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?.....	18
21. Quais métodos analíticos podem ser utilizados na avaliação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos?	19
ESCLARECIMENTOS SOBRE O PRAZO DE ADEQUAÇÃO	19
22. Qual o prazo de adequação aos LMR estabelecidos na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?	19
ESCLARECIMENTOS SOBRE ATUALIZAÇÃO DAS LISTAS DE LMR	20
23. Qual o procedimento necessário para incluir ou atualizar LMR de medicamentos veterinários?.....	20
ESCLARECIMENTOS SOBRE AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO	20
24. O que é a “dieta modelo” utilizada no cálculo da exposição alimentar?.....	20
25. Onde obter os dados de consumo de alimentos de origem animal pela população brasileira para o refinamento da avaliação da exposição dietética?	21
26. Onde obter orientações para a condução da etapa de avaliação de exposição do processo de avaliação de risco de medicamentos veterinários?.....	21
ANEXO I – DADOS DE CONSUMO DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL PARA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO DIETÉTICA CRÔNICA. POF 2008-2009, IBGE	22
ANEXO II – DADOS DE CONSUMO DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL PARA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO DIETÉTICA AGUDA. POF 2008-2009, IBGE	24
BIBLIOGRAFIA	25

I – INTRODUÇÃO

O presente documento é um instrumento informativo, não normativo, de caráter não vinculante, destinado unicamente a esclarecer dúvidas, de modo a auxiliar na implementação dos atos normativos relacionados a limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

O objetivo deste documento é fornecer esclarecimentos sobre os requisitos de resíduos de medicamentos veterinários aplicáveis aos alimentos, estabelecidos por meio dos seguintes atos normativos:

I - Resolução-RDC ANVISA nº 328, de 19 de dezembro de 2019, que dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade; e

II - Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 19 de dezembro de 2019, que estabelece a lista de limites máximos de resíduos (LMR), ingestão diária aceitável (IDA) e dose de referência aguda (DRfA) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

Espera-se que as orientações possam auxiliar as empresas do setor produtivo de alimentos e os órgãos do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS) na correta aplicação dos regulamentos técnicos vigentes.

Detalhes sobre o processo de construção da proposta regulatória e relatórios sobre a análise das contribuições recebidas durante as Consultas Públicas nº 658/2019 (Proposta de Resolução da Diretoria Colegiada que dispõe sobre os procedimentos para avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade) e nº 659/2019 (Proposta de Instrução Normativa que estabelece a lista de limites máximos de resíduos - LMR de

medicamentos veterinários em alimentos de origem animal) estão disponíveis no Portal da Anvisa, em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/regulamentacao/agenda-regulatoria/2017-2020/temas/alimentos/arquivos/tema-4-6.pdf>.

Para esclarecimento de dúvidas adicionais, entre em contato com a Central de Atendimento da Anvisa: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/canais_atendimento/formulario-eletronico

II – LISTA DE ABREVIATURAS

APVMA: *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority*

DRfA: Dose de referência aguda

EFSA: *European Food Safety Authority*

EMA: *European Medicines Agency*

FAO: Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura

FSC Japão: *Food Safety Commission, Japan*

FDA: *U.S. Food and Drug Administration*

IDA: Ingestão diária aceitável

IFA: Insumo farmacêutico ativo

JECFA: *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives*

LMR: Limite máximo de resíduo

SNVS: Sistema Nacional de Vigilância Sanitária

III – PERGUNTAS E RESPOSTAS

ESCLARECIMENTOS SOBRE LMR DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

1. O que é um limite máximo de resíduo (LMR) de medicamento veterinário?

LMR é a concentração máxima de resíduo de medicamento veterinário legalmente permitida em alimentos de origem animal. Ou seja, um LMR é a quantidade de resíduo que pode permanecer no alimento proveniente de um animal que foi tratado com um medicamento veterinário. Este resíduo é considerado sem efeitos adversos à saúde humana mesmo se ingerido diariamente ao longo da vida.

A ANVISA é o órgão responsável pelo estabelecimento de LMR de medicamentos veterinários no Brasil (Lei nº 9782, de 1999).

2. Qual o objetivo em estabelecer LMR de medicamentos veterinários para alimentos?

O uso de medicamentos veterinários pode deixar resíduos nos alimentos de origem animal, como carne, leite e ovos, configurando-se num perigo químico. Por esse motivo, se estabelece uma tolerância para a saúde humana cujo valor é definido a partir de uma avaliação de risco. Essa tolerância, definida como LMR, é considerada sem efeitos adversos à saúde humana mesmo se ingerida diariamente ao longo da vida.

Resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal acima da concentração regulatória permitida podem resultar em reações alérgicas e tóxicas, disrupção da microbiota intestinal normal, discrasias sanguíneas, câncer e desenvolvimento de resistência antimicrobiana (DOYLE, 2006).

3. Onde constam os LMR de medicamentos veterinários para alimentos de origem animal autorizados no Brasil?

Os LMR de medicamentos veterinários autorizados em alimentos de origem animal são listados nos Anexos I e II da [Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019](#).

4. Como foram definidos os LMR previstos na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Para regulamentar os limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal, a partir de dados disponíveis na época sobre os produtos registrados no Brasil, se estabeleceu uma lista sistematizada dos insumos farmacêuticos ativos (IFA) que demandavam o estabelecimento de LMR. Constatou-se que aproximadamente 240 IFA seriam componentes de medicamentos veterinários com registro no País, enquanto a Resolução-RDC ANVISA nº 53, de 2012 (Regulamento técnico sobre metodologias analíticas, ingestão diária admissível e limites máximos de resíduos para medicamentos veterinários em alimentos de origem animal), previa LMR para apenas 24 substâncias.

A fim de regularizar esse passivo, para aqueles IFA avaliados pelo *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA), a ANVISA decidiu adotar os LMR de medicamentos veterinários previstos no *Codex Alimentarius*. Na ausência de LMR definido nessa referência internacional, a Agência optou por aceitar as avaliações de segurança de autoridades estrangeiras reconhecidas por realizarem avaliação de risco de medicamentos veterinários, desde que não houvesse qualquer conclusão em contrário e que o relatório de avaliação estivesse disponível: *European Medicines Agency* (EMA), *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), *Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority* (APVMA), *Health Canada* e *Food Safety Commission, Japan* (FSC, Japão). Foram desconsiderados os LMR provisórios e limites de tolerância para fins de importação, assim como aqueles LMR baseados no limite de detecção do método analítico.

Com a adoção desse procedimento, a maioria dos IFA pode ter LMR determinado, equacionando assim a ausência de limites para uma parcela significativa de produtos registrados no Brasil, o que resultou nas Consultas Públicas nº 658 e 659/2019.

Os atos normativos oriundos dessas Consultas Públicas foram a Resolução-RDC ANVISA nº 328 e a Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019.

A Resolução-RDC ANVISA nº 328, de 2019, apresenta as definições e os requisitos para avaliação de risco à saúde humana de medicamentos veterinários. A Resolução-RDC descreve como serão estabelecidos a Ingestão Diária Aceitável (IDA), a Dose de Referência Aguda (DRfA) e o LMR. O regulamento também estabelece sobre a metodologia adotada para a avaliação da exposição, a caracterização do risco e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

A Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, estabelece a lista de LMR, IDA e DRfA para IFA de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. Com a publicação deste regulamento, em dezembro de 2019, foram estabelecidos parâmetros para 658 IFA, em contraponto aos 24 previstos na extinta Resolução-RDC ANVISA nº 53/2012, contribuindo para a proteção da saúde da população brasileira e criando um ambiente de maior segurança jurídica para os setores envolvidos na produção de alimentos de origem animal.

O interessado na atualização da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, seja para inclusão de IFA ou de espécies animais e matrizes, bem como para alteração de LMR ou IDA, deve protocolar petição específica na ANVISA atendendo aos procedimentos para avaliação de risco de medicamentos veterinários definidos na Resolução-RDC nº 328, de 2019.

ESCLARECIMENTOS SOBRE A INSTRUÇÃO NORMATIVA ANVISA Nº 51, DE 2019

5. Qual o âmbito de aplicação da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

A Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, se aplica aos seguintes

alimentos de origem animal: carne (tecido muscular ou músculo)^a, incluindo aves ^b e peixes ^c; rim; fígado; gordura ^d; leite fluído integral ^e; ovos ^f; mel.

^a **Músculo:** tecido esquelético de uma carcaça de animal ou cortes desses tecidos de uma carcaça de animal que contém gordura intersticial e intramuscular. O tecido muscular também pode incluir osso, tecido conjuntivo, tendões, bem como nervos e linfonodos em porções naturais. Não inclui miúdos comestíveis nem gorduras aparáveis.

Porção do músculo para a qual o LMR se aplica: Ao músculo inteiro sem ossos.

^b **Ave:** qualquer ave doméstica, incluindo frangos (galinhas), perus, patos, gansos, galinhas d'angola, codornas e pombos.

^c **Peixe:** qualquer animal vertebrado aquático de sangue frio comumente conhecido como tal. Inclui peixes, elasmobrânquios e ciclóstomos. Não inclui mamíferos aquáticos, animais invertebrados e anfíbios. Deve-se notar, entretanto, que este termo também pode se aplicar a certos invertebrados, particularmente os cefalópodes.

^d **Gordura:** tecido à base de lipídeos que pode ser aparado ou cortado da carcaça de um animal. Pode incluir gordura subcutânea, omental ou perirrenal. Não inclui gordura intersticial, ou intramuscular da carcaça, ou gordura do leite.

Porção da gordura para a qual o LMR se aplica: À gordura integral. Para compostos solúveis em gordura, a gordura é analisada e os LMR se aplicam à gordura. Para aqueles compostos em que a gordura aparável é insuficiente para fornecer uma amostra de teste adequada, toda a *commodity* (músculo e gordura, mas sem osso) é analisado e o LMR se aplica à *commodity* inteira (por exemplo, carne de coelho).

^e **Leite:** secreção mamária normal de animais leiteiros, obtida de uma ou mais ordenhas sem adição ou extração, destinada ao consumo na forma

de leite líquido (leite processado integral) ou para posterior processamento (leite cru).

Porção do leite para a qual o LMR se aplica: Os LMR para compostos solúveis em gordura são expressos com base no leite integral.

^f **Ovo:** porção comestível fresca do corpo esferoide produzida por aves fêmeas, especialmente aves domésticas.

Porção do ovo para a qual o LMR se aplica: Porção comestível do ovo, incluindo a gema e a clara após a remoção da casca.

6. Como estão classificados os LMR na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

No anexo I da Instrução Normativa constam a IDA, a DRfA e o LMR para IFA de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal; no anexo II, há a lista de IFA para os quais não é necessário estabelecer LMR, e no anexo III, aqueles que possuem “LMR não recomendado”.

A Instrução Normativa estabelece que não podem ser detectados nos alimentos de origem animal resíduos de IFA ou seus metabólitos que não constem em seus anexos I ou II, bem como para aqueles com LMR não recomendado.

7. O que significa um “LMR não necessário”: Anexo II da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Para as situações com ampla margem de segurança que não representam risco para a saúde humana, não é necessário definir um LMR. A decisão sobre a segurança para o consumidor é feita com base na totalidade das evidências. Essas situações incluem uma variedade de fatores relacionados ao IFA e seus metabólitos: a) não possuem significância toxicológica; b) são reconhecidos como seguros; c) são fracamente absorvidos ou biodisponíveis; d) são rapidamente metabolizados ou eliminados; e) são componentes presentes na alimentação humana; f) representam uma pequena fração da produção endógena do organismo; e g) sua presença

é improvável nos alimentos de origem animal ou apresentam resíduos cuja exposição representa risco improvável à população.

8. O § 1º do artigo 3º da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, considera incluídos no Anexo II da norma os diferentes graus de hidratação dos IFA fontes de vitaminas e minerais. O que isso significa?

Que se consideram incluídos na lista de “LMR não necessário” os IFA em seus diferentes graus de hidratação (forma anidra, diidratada, triidratada etc) quando sejam fontes de vitaminas e minerais, ou seja, o IFA listado no Anexo II independe da quantidade de moléculas de água.

9. O § 2º do artigo 3º da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, considera incluídos no Anexo II da norma os IFA fontes de nutrientes considerados seguros para consumo humano segundo a legislação sanitária de alimentos. O que isso significa?

Significa que para aqueles IFA considerados seguros para consumo humano não é necessário estabelecer um LMR e estão automaticamente pressupostos como incluídos no Anexo II da norma.

Os IFA fontes de nutrientes considerados seguros para consumo humano constam nas listas positivas das seguintes normas:

- [Resolução-RDC ANVISA nº 42/2011](#) – Compostos de nutrientes para alimentos destinados a lactentes e crianças de primeira infância.
- [Resolução-RDC ANVISA nº 22/2015](#) – Compostos de nutrientes e de outras substâncias para fórmulas para nutrição enteral.
- [Instrução Normativa ANVISA nº 28/2018](#) – Listas de constituintes, de limites de uso, de alegações e de rotulagem complementar dos suplementos alimentares.

10. Por que os IFA listados no Anexo III da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, possuem “LMR não recomendado”?

Para determinadas substâncias, a informação científica disponível mostra que não existe um nível seguro de resíduos que represente um risco aceitável à saúde humana.

Caso do cloranfenicol, para o qual o *Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives* (JECFA) não foi capaz de determinar um nível seguro em razão da ausência de informações necessárias para avaliar o potencial de carcinogenicidade e efeitos sobre a reprodução, além de um número de ensaios *in vitro* e *in vivo* resultarem positivo para genotoxicidade. Por isso, como forma de gerenciamento do risco, o *Codex Alimentarius* recomenda às autoridades competentes a prevenção de resíduos de cloranfenicol em alimentos, o que pode ser alcançado com o não uso em animais de produção.

O Brasil, seguindo essa recomendação, incluiu o cloranfenicol e mais 12 IFA na lista de compostos com LMR não recomendado, ou seja, não é tolerada a presença de resíduos em alimentos de origem animal.

As avaliações realizadas pelo JECFA para os IFA com “LMR não recomendado” podem ser consultadas no Portal da [Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura - FAO](#).

- Carbadox: 36th e 60th JECFA (1990 e 2003)
- Cloranfenicol: 12th, 32nd, 42nd, 62nd JECFA (1968, 1987, 1994 e 2004)
- Clorpromazina: 38th JECFA (1991)
- Dimetridazol: 34th JECFA (1989)
- Estilbenos: 5th JECFA (1960)
- Ipronidazol: 34th JECFA (1989)
- Metronidazol: 34th JECFA (1989)
- Nitrofuranos: 40th JECFA (1992)
- Olaquinox: 36th e 42nd JECFA (1990 e 1994)
- Ronidazol: 34th e 42nd JECFA (1989 e 1994)
- Verde Malaquita: 70th JECFA (2008)
- Violeta Genciana: 78th JECFA (2013)

Além das avaliações do JECFA, a ANVISA considerou a avaliação realizada pela *European Medicines Agency* (EMA) para fenilbutazona, em 1997, bem como a reavaliação conjunta realizada em 2013 pela *European Food*

Safety Authority (EFSA) e pela EMA, que identificaram discrasias sanguíneas idiossincráticas e potencial genotóxico/cancerígeno como principais riscos associados a resíduos em alimentos e para os quais não se poderia estabelecer níveis seguros. Essas avaliações estão disponíveis num mesmo documento no Portal da EFSA: *Joint Statement of EFSA and EMA on the presence of residues of phenylbutazone in horse meat*. *EFSA Journal* 2013;11(4):3190. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2013.3190>

ESCLARECIMENTOS SOBRE AVALIAÇÃO DE CONFORMIDADE

11. O que significa “leite” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Leite é a secreção mamária normal de animais leiteiros, obtida de uma ou mais ordenhas sem adição ou extração, destinada ao consumo na forma de leite líquido (leite processado integral) ou para posterior processamento (leite cru).

Porção do leite para a qual o LMR se aplica: Os LMR para compostos solúveis em gordura são expressos com base no leite integral.

12. O que significa “ovo” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Ovo é a porção comestível fresca do corpo esferoide produzida por aves fêmeas, especialmente aves domésticas.

Porção do ovo para a qual o LMR se aplica: Porção comestível do ovo, incluindo a gema e a clara após a remoção da casca.

13. O que significa “gordura” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Gordura é o tecido à base de lipídeos que pode ser aparado ou cortado da carcaça de um animal. Pode incluir gordura subcutânea, omental ou perirrenal. Não inclui gordura intersticial, ou intramuscular da carcaça, ou gordura do leite.

Porção da gordura para a qual o LMR se aplica: À gordura integral. Para compostos solúveis em gordura, a gordura é analisada e os LMR se aplicam à gordura. Para aqueles compostos em que a gordura aparável é insuficiente para fornecer uma amostra de teste adequada, toda a *commodity* (músculo e gordura, mas sem osso) é analisado e o LMR se aplica à *commodity* inteira (por exemplo, carne de coelho).

14. O que significa “músculo” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Músculo é o tecido esquelético de uma carcaça de animal ou cortes desses tecidos de uma carcaça de animal que contém gordura intersticial e intramuscular. O tecido muscular também pode incluir osso, tecido conjuntivo, tendões, bem como nervos e linfonodos em porções naturais. Não inclui miúdos comestíveis nem gorduras aparáveis.

Porção do músculo para a qual o LMR se aplica: Ao músculo inteiro sem ossos.

15. O que significa “peixe” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Peixe é qualquer animal vertebrado aquático de sangue frio comumente conhecido como tal. Inclui peixes, elasmobrânquios e ciclóstomos. Não inclui mamíferos aquáticos, animais invertebrados e anfíbios. Deve-se notar, entretanto, que este termo também pode se aplicar a certos invertebrados, particularmente os cefalópodes.

16. O que significa “aves” para fins de conformidade à Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

É qualquer ave doméstica, incluindo frangos (galinhas), perus, patos, gansos, galinhas d'angola, codornas e pombos.

17. O que significa a detecção de resíduo acima do limite previsto na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, para a matriz analisada?

Significa o descumprimento das disposições contidas na Resolução-RDC nº 328 e na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, e, portanto, constitui

infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

18. O que significa a detecção de resíduo de IFA não listado nos Anexos I ou II da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

No caso de resíduo de IFA não listado nos Anexos I e II da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, inicialmente, é preciso verificar se o mesmo se enquadra nas regras de transição definidas no Capítulo VIII da Resolução-RDC nº 328. Para IFA usado na formulação de medicamentos veterinários registrados no Brasil até 26/12/2019 e sem LMR publicado na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, foi estabelecido o prazo de adequação de cinco anos no qual será tolerado um teor máximo de 10 microgramas por quilo (10 µg/Kg) na matriz analisada. A partir de 26/12/2024, não será tolerado qualquer teor não previsto na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019.

Se o IFA não se enquadra nesta situação transitória e não está listado nos Anexos I e II da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, sua detecção constitui infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

19. O que significa a detecção de resíduo de IFA listado no Anexo III da Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019 (LMR não recomendado)?

Nessa situação, não podem ser detectados resíduos do IFA ou de seus metabólitos nos alimentos de origem animal. Portanto, significa o descumprimento das disposições contidas na Resolução-RDC nº 328 e na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, constituindo infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

20. O que significa a detecção de resíduo em alimento de espécie animal não prevista na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

Significa o descumprimento das disposições contidas na Resolução-RDC nº 328 e na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, e, portanto, constitui

infração sanitária, nos termos da Lei nº 6.437, de 1977, sem prejuízo das responsabilidades civil, administrativa e penal cabíveis.

21. Quais métodos analíticos podem ser utilizados na avaliação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos?

A Resolução-RDC ANVISA nº 328, de 2019, não especifica o método de análise que deve ser utilizado pelos laboratórios que executam a determinação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos. No entanto, determina que deve ser utilizada metodologia analítica validada.

A norma estabelece que os métodos provenientes de regulamentos técnicos, compêndios oficiais, compêndios de aceitação internacional e métodos validados por estudos colaborativos devem ser verificados nas condições do laboratório.

Os métodos desenvolvidos ou modificados pelo próprio laboratório devem ser validados para demonstrar a adequação ao seu propósito, conforme critérios de desempenho definidos nas Diretrizes do *Codex Alimentarius* sobre o Planejamento e a Implementação de Programas Nacionais Regulatórios para Garantir a Segurança Alimentar Referente ao Uso de Produtos de Uso Veterinário em Animais Produtores de Alimentos (CAC/GL 71-2009), suas atualizações ou outra referência internacionalmente aceita.

ESCLARECIMENTOS SOBRE O PRAZO DE ADEQUAÇÃO

22. Qual o prazo de adequação aos LMR estabelecidos na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019?

A Resolução-RDC nº 328 e a Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, entraram em vigor na data de sua publicação (26/12/2019). Assim, os LMR previstos na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, estão vigentes a partir de 26/12/2019.

Para medicamentos veterinários registrados no país até 26/12/2019 e que contenham em sua formulação IFA sem LMR publicado na Instrução Normativa ANVISA nº 51, de 2019, a Resolução-RDC nº 328 concedeu o prazo de cinco anos para apresentação de documentação que subsidie o

estabelecimento de IDA e LMR. Esse período pode ser prorrogado uma vez, por um prazo máximo de dois anos, se for demonstrado que tal prorrogação é necessária para a conclusão dos estudos científicos em curso.

Paralelamente, esses atos normativos também estabeleceram a condição de que esses IFA não podem ser detectáveis em níveis maiores que 10 microgramas por quilograma (10 µg/kg) de alimento.

ESCLARECIMENTOS SOBRE ATUALIZAÇÃO DAS LISTAS DE LMR

23. Qual o procedimento necessário para incluir ou atualizar LMR de medicamentos veterinários?

O interessado na atualização da norma deve protocolar petição específica na ANVISA (código de assunto 4118) atendendo aos procedimentos para avaliação de risco de medicamentos veterinários definidos na Resolução-RDC nº 328, de 2019.

A petição se aplica aos seguintes casos:

- Inclusão de IFA,
- Inclusão de espécie animal e matriz, e
- Alteração de IDA ou LMR.

O peticionamento deve conter relatório técnico-científico (RTC) com identificação do medicamento veterinário e de seu IFA, estudos de farmacocinética, estudos toxicológicos, estudos microbiológicos (no caso de IFA e metabólitos com ação antimicrobiana), estudos de resíduos e estimativa de exposição.

Orientações para elaboração do RTC estão disponíveis no Portal da ANVISA: [Alimentos / Publicações / Manuais e orientações](#)

ESCLARECIMENTOS SOBRE AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

24. O que é a “dieta modelo” utilizada no cálculo da exposição alimentar?

O cálculo de exposição alimentar baseada na dieta modelo utiliza uma cesta de alimentos padrão contendo quantidades específicas de músculo,

fígado, rim, gordura, ovos, leite e mel. A dieta modelo utilizada pelo JECFA destina-se a cobrir altos consumidores crônicos de produtos de origem animal. O modelo pressupõe que o consumo alimentar se aplica a um adulto com peso corporal de 60 kg e tem como objetivo cobrir o consumo de todos os alimentos processados com esses alimentos como ingredientes. Todos os tecidos musculares são tratados como equivalentes, por isso a carne e os peixes são considerados equivalentes nos cálculos.

Os itens da cesta de alimentos padrão usados nos cálculos de ingestão dietética são: 300 g de músculo, 100 g de fígado, 50 g de rim, 50 g de gordura tecidual, 100 g de ovos, 1500 g de leite e 50 g de mel.

25. Onde obter os dados de consumo de alimentos de origem animal pela população brasileira para o refinamento da avaliação da exposição dietética?

O refinamento da avaliação da exposição, procedimento que pode ser adotado quando a estimativa de exposição a partir da dieta modelo for maior do que a IDA ou a DRfA, deve ser feito com os dados de consumo da Pesquisa de Orçamentos Familiares do IBGE (POF).

Os dados de consumo de alimentos de origem animal da POF 2008-2009 para avaliação de exposição dietética crônica estão disponíveis no Anexo I (Tabelas 1 e 2).

Os dados de consumo de alimentos de origem animal da POF 2008-2009 para avaliação de exposição dietética aguda estão disponíveis no Anexo II (Tabela 3).

26. Onde obter orientações para a condução da etapa de avaliação de exposição do processo de avaliação de risco de medicamentos veterinários?

Diretrizes para a condução da avaliação da exposição estão descritas no documento *Module II: Scientific guidelines for the preparation of veterinary drug residue monographs, working papers and related summary documents for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) drafting experts and reviewers assigned by FAO*, disponível no Portal da [FAO](#).

ANEXO I – DADOS DE CONSUMO DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL PARA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO DIETÉTICA CRÔNICA. POF 2008-2009, IBGE.

Tabela 1 – Análise expandida dos dados de consumo de indivíduos que relataram o consumo de alimentos de origem animal (*only consumers*).

Alimento consumo	Número de consumidores		Consumo (g/dia/peso corpóreo)					
	Absoluto	Expandido	Média	Desvio padrão	Percentil			
					50	90	95	97,5
CARNES								
Carne de boi	23320	109526503	1,40	1,18	1,07	2,75	3,53	4,44
Carne de boi em conserva	54	154765	1,16	0,79	0,81	2,21	2,39	2,61
Carne de aves	10	43013	1,03	0,52	1,06	2,14	2,16	2,16
Carne de cabra e caprino	194	568569	1,75	1,20	1,43	3,07	3,74	4,81
Carne de carneiro e ovelha	136	409950	1,50	1,14	1,19	3,00	3,99	4,81
Carne de codorna	2	12177	1,29	0,95	0,35	2,25	2,25	2,25
Carne de frango	16299	79437525	1,25	1,01	0,97	2,42	3,13	3,94
Carne de pato	30	133932	1,78	0,90	1,63	3,17	3,37	3,62
Carne de peru	114	785231	0,58	0,55	0,39	1,16	1,72	2,44
Carne de porco	2577	11651734	1,79	1,66	1,31	3,57	5,08	6,33
VÍSCERAS								
Fígado de boi	909	3889525	1,17	0,86	0,86	2,27	3,01	3,32
Fígado de frango	45	232816	0,87	0,68	0,81	1,65	2,74	2,74
Fígado de porco	20	113645	1,26	0,93	0,87	2,85	3,62	3,62
Rim de boi	4	7376	0,79	0,20	0,79	1,06	1,06	1,06
Miudeza de boi	1114	4694862	1,28	1,07	0,90	2,55	3,15	3,98
Miudeza de cabra e caprino	32	111911	1,55	0,93	1,13	2,81	4,11	4,11
Miudeza de frango	184	1188887	0,80	0,75	0,58	1,65	2,46	2,74
Miudeza de porco	100	528816	0,75	0,61	0,64	1,18	1,88	2,63
PEIXES								
Bacalhau	69	575853	1,06	0,85	0,96	2,43	2,56	3,09
Atum em conserva	20	200202	0,72	0,43	0,66	1,17	1,75	1,75
Salmão em conserva	13	193516	0,24	0,18	0,26	0,44	0,44	0,95
Peixe de água doce	2895	8895599	4,14	3,40	3,21	8,25	10,74	13,65
Peixe em conserva	430	1529225	0,55	0,40	0,41	1,05	1,54	1,60
Peixe não especificado	1530	5770500	2,73	2,29	1,98	5,69	7,08	9,01
Peixe de água salgada	1043	5685289	3,08	3,30	2,08	5,62	7,69	9,98
CRUSTÁCEOS								
Camarão	344	1461906	0,91	1,61	0,62	1,75	2,34	3,30
Caranguejo	37	136023	0,54	0,45	0,38	1,35	1,89	1,89
Siri	20	71891	0,35	0,22	0,29	0,65	0,75	0,97
MEL								
Mel	276	1507314	0,30	0,31	0,20	0,56	0,87	1,28
OVOS								
Ovo de codorna	53	325837	0,24	0,18	0,21	0,41	0,53	0,58
Ovo de galinha	9271	40713851	0,64	0,39	0,51	1,13	1,42	1,66
LEITES								
Leite aromatizado	470	2982089	3,42	2,56	2,46	6,70	7,86	9,24
Leite de cabra	12	45013	2,21	3,12	0,34	8,89	9,62	9,62
Leite de vaca	20871	101883135	2,76	2,31	2,11	5,51	7,25	8,99
Leite em pó	693	2422767	0,33	0,30	0,24	0,68	0,89	1,09
Leite fermentado	72	677391	1,47	2,21	0,77	2,13	7,55	11,11

Tabela 2 – Análise expandida dos dados de consumo de alimentos de origem animal da população geral (consumidores e não consumidores).

Alimento consumo	Número de indivíduos		Consumo (g/dia/peso corpóreo)					
	Absoluto	Expandido	Média	Desvio padrão	Percentil			
					50	90	95	97,5
CARNES								
Carne de boi	34003	160511094	0,96	1,17	0,67	2,36	3,10	3,86
Carne de boi em conserva	34003	160511094	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de aves	34003	160511094	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de cabra e caprino	34003	160511094	0,01	0,13	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de carneiro e ovelha	34003	160511094	0,00	0,10	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de codorna	34003	160511094	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de frango	34003	160511094	0,62	0,94	0,00	1,76	2,42	3,12
Carne de pato	34003	160511094	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de peru	34003	160511094	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
Carne de porco	34003	160511094	0,13	0,65	0,00	0,00	0,85	1,79
VÍSCERAS								
Fígado de boi	34003	160511094	0,03	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00
Fígado de frango	34003	160511094	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00
Fígado de porco	34003	160511094	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00
Rim de boi	34003	160511094	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Miudeza de boi	34003	160511094	0,04	0,28	0,00	0,00	0,00	0,51
Miudeza de cabra e caprino	34003	160511094	0,00	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
Miudeza de frango	34003	160511094	0,01	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00
Miudeza de porco	34003	160511094	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,51
PEIXES								
Bacalhau	34003	160511094	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00
Atum em conserva	34003	160511094	0,00	0,03	0,00	0,00	0,00	0,00
Salmão em conserva	34003	160511094	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Peixe de água doce	34003	160511094	0,23	1,24	0,00	0,00	1,29	3,50
Peixe em conserva	34003	160511094	0,01	0,07	0,00	0,00	0,00	0,00
Peixe não especificado	34003	160511094	0,10	0,67	0,00	0,00	0,00	1,46
Peixe de água salgada	34003	160511094	0,11	0,84	0,00	0,00	0,00	1,52
CRUSTÁCEOS								
Camarão	34003	160511094	0,01	0,18	0,00	0,00	0,00	0,00
Caranguejo	34003	160511094	0,00	0,02	0,00	0,00	0,00	0,00
Siri	34003	160511094	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
MEL								
Mel	34003	160511094	0,00	0,04	0,00	0,00	0,00	0,00
OVOS								
Ovo de codorna	34003	160511094	0,00	0,01	0,00	0,00	0,00	0,00
Ovo de galinha	34003	160511094	0,16	0,34	0,00	0,63	0,86	1,14
LEITES								
Leite aromatizado	34003	160511094	0,06	0,58	0,00	0,00	0,00	0,00
Leite de cabra	34003	160511094	0,00	0,06	0,00	0,00	0,00	0,00
Leite de vaca	34003	160511094	1,75	2,27	1,06	4,58	6,09	7,82
Leite em pó	34003	160511094	0,01	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00
Leite fermentado	34003	160511094	0,01	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00

ANEXO II – DADOS DE CONSUMO DE ALIMENTOS DE ORIGEM ANIMAL PARA AVALIAÇÃO DA EXPOSIÇÃO DIETÉTICA AGUDA. POF 2008-2009, IBGE.

Tabela 3 – Análise expandida dos dados de consumo de indivíduos que relataram o consumo de alimentos de origem animal (*only consumers*).

Alimento consumo	Número de dias de consumo		Peso corpóreo (Kg)		Consumo (g/dia/peso corpóreo)	
	Absoluto	Expandido	Média	Desvio padrão	Máximo	Percentil 97,5
CARNES						
Carne de boi	32527	151590292	66,36	15,77	28,69	5,99
Carne de boi em conserva	55	155507	57,46	11,83	10,34	5,22
Carne de aves	10	43013	56,67	5,56	4,31	4,31
Carne de cabra e caprino	213	620324	63,85	13,30	13,79	7,50
Carne de carneiro e ovelha	148	432803	68,33	18,86	9,62	7,98
Carne de codorna	2	12177	84,99	31,25	4,49	4,49
Carne de frango	19602	95537559	65,82	15,45	19,69	6,40
Carne de pato	30	133932	52,15	12,58	7,24	7,24
Carne de peru	124	851765	72,57	17,23	4,89	3,44
Carne de porco	2879	12890115	66,84	15,80	28,86	10,54
VÍSCERAS						
Fígado de boi	949	4056179	65,17	14,57	13,79	6,42
Fígado de frango	46	239623	71,02	27,96	8,17	5,48
Fígado de porco	20	113645	59,14	11,30	7,40	7,25
Rim de boi	4	7376	76,13	6,67	2,13	2,13
Miudeza de boi	1169	4900918	64,58	14,72	17,58	7,60
Miudeza de cabra e caprino	32	111911	59,78	15,76	8,22	8,22
Miudeza de frango	191	1245013	64,53	19,42	19,02	5,38
Miudeza de porco	103	554578	63,01	17,69	7,40	5,25
PEIXES						
Bacalhau	72	583690	66,65	14,51	10,27	6,19
Atum em conserva	21	203519	75,67	17,24	3,50	3,50
Salmão em conserva	13	193516	71,21	15,65	1,90	1,90
Peixe de água doce	3484	10488269	61,47	15,18	47,49	20,00
Peixe em conserva	451	1607719	66,98	17,03	6,30	3,09
Peixe não especificado	1726	6460742	66,27	15,62	40,00	14,55
Peixe de água salgada	1198	6205594	65,83	15,36	46,69	18,35
CRUSTÁCEOS						
Camarão	367	1533249	68,93	19,55	23,46	6,02
Caranguejo	39	149909	56,08	12,83	2,65	2,65
Siri	23	79355	76,46	13,81	1,50	1,34
MEL						
Mel	359	1972365	70,18	15,55	5,32	1,50
OVOS						
Ovo de codorna	55	330118	69,21	16,49	1,91	1,16
Ovo de galinha	11130	48375863	64,65	15,71	9,88	2,47
LEITES						
Leite aromatizado	625	4076813	62,69	15,47	24,49	11,54
Leite de cabra	18	54439	65,92	16,07	13,46	13,46
Leite de vaca	34077	168367890	65,60	15,58	38,44	10,59
Leite em pó	949	3403387	62,25	15,02	10,71	1,27
Leite fermentado	85	860872	63,89	17,20	13,68	13,68

BIBLIOGRAFIA

ANVISA (2012). Resolução-RDC ANVISA n. 53, de 2 de outubro de 2012. Dispõe sobre o Regulamento Técnico MERCOSUL - Metodologias analíticas, ingestão diária admissível e limites máximos de resíduos para medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

ANVISA (2017). Resolução-RDC ANVISA n. 166, de 24 de julho de 2017. Dispõe sobre a validação de métodos analíticos e dá outras providências.

ANVISA (2019). Resolução-RDC ANVISA n. 328, de 19 de dezembro de 2019. Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

ANVISA (2019). Instrução Normativa ANVISA n. 51, de 19 de dezembro de 2019. Estabelece a lista de limites máximos de resíduos (LMR), ingestão diária aceitável (IDA) e dose de referência aguda (DRfA) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

AUSTRÁLIA (2012). Agricultural and Veterinary Chemicals Code Instrument No. 4 (MRL Standard).

AUSTRÁLIA e NOVA ZELÂNDIA (2017). Australia New Zealand Food Standards Code – Schedule 20 – Maximum residue limits. <https://www.legislation.gov.au/Details/F2017C00941>

BARBOSA J, CRUZ C, MARTINS J, SILVA JM, NEVES C, ALVES C, RAMOS F, DA SILVEIRA MI. Food poisoning by clenbuterol in Portugal. Food Additives and Contaminants Journal: v. 22, n. 6, p. 563-566, jun. 2005.

BRASIL (1999). Lei n. 9782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. DOU de 27/1/1999.

CANADÁ. Health Canada (2017). Veterinary Drugs - Maximum Residue Limit (MRLs). Aug 2017. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/veterinary-drugs/maximum-residue-limits-mrls.html>

CODEX ALIMENTARIUS (1993). Glossary of terms and definitions (Residues of veterinary drugs in foods). Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods. CAC/MISC 5-1993.

CODEX ALIMENTARIUS (2005). Code of Practice to Minimize and Contain Antimicrobial Resistance - CAC/RCP 61-2005. www.fao.org/input/download/standards/10213/CXP_061e.pdf

CODEX ALIMENTARIUS (2007). Working principles for risk analysis for food safety for application by governments - CAC/GL 62-2007.

CODEX ALIMENTARIUS (2011). Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance. CAC/GL 77- 2011. www.fao.org/input/download/standards/11776/CXG_077e.pdf

CODEX ALIMENTARIUS (2018). Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods. Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs in Foods. CX/MRL 2-2018.

DOYLE M E (2006). Veterinary Drug Residues in Processed Meats - Potential Health Risk. A Review of the Scientific Literature. Food Research Institute University of Wisconsin-Madison. http://fri.wisc.edu/docs/pdf/FRIBrief_VetDrgRes.pdf

ESTADOS UNIDOS (1975). CFR - Code of Federal Regulations Title 21- Food and Drugs. Chapter I - Food and Drug Administration Department of Health and Human Services Subchapter E - Animal Drugs, Feeds, and Related Products. Part 556: Tolerances for Residues of New Animal Drugs in Food. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=556>

ESTADOS UNIDOS. FDA (2018). General Principles for Evaluating the Human Food Safety of New Animal Drugs Used in Food-Producing Animals. Guidance for Industry. Jun 2018.

ESTADOS UNIDOS. Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. Section 512(b)(1).

ESTADOS UNIDOS. FDA (2013). Guidance for Industry #213: New Animal Drugs and New Animal Drug Combination Products Administered in or on Medicated Feed or Drinking Water of Food - Producing Animals: Recommendations for Drug Sponsors for Voluntarily Aligning Product Use Conditions with GFI #209.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015). ECDC/EFSA/EMA first joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY - EMA (2016). Guideline for the demonstration of efficacy for veterinary medicinal products containing antimicrobial substances.

FAO (2015). Resolution 4-2015 - Antimicrobial Resistance. <http://www.fao.org/3/a-mo153e.pdf>

FAO, OIE, WHO (2003). Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment Geneva, December 1-5, 2003.

FAO, OIE, WHO (2004). Joint FAO/OIE/WHO Expert Workshop on Non-Human Antimicrobial Usage and Antimicrobial Resistance: Scientific assessment. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/68883/1/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.7.pdf

FAO, WHO, OIE (2018). Monitoring global progress on addressing antimicrobial resistance: analysis report of the second round of results of AMR country self-assessment Monitoring global progress on addressing antimicrobial resistance: analysis report of the second round of results of AMR country self-assessment survey 2018 survey 2018.

FAO – WHO (2009). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Chapter 4: Hazard identification and characterization: Toxicological and human studies.

FAO - WHO (2009). Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Chapter 6: Dietary exposure assessment of chemicals in food.

FAO – WHO (2016). Module II: Scientific guidelines for the preparation of veterinary drug residue monographs, working papers and related summary documents for Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) drafting experts and reviewers assigned by FAO. <http://www.fao.org/food/food-safety-quality/scientific-advice/jecfa/guidelines0/en/>

FOOD STANDARDS AUSTRALIA NEW ZEALAND - FSANZ (2016). Guide to submitting requests for Maximum Residue Limit (MRL) Proposals.

JAPÃO. The Japan Food Chemical Research Foundation – JFCRF. Guideline for Establishment of MRLs. <http://www.ffcr.or.jp/en/zanryu/guideline/guideline-for-establishment-of-mrls.html>

JAPÃO. The Japan Food Chemical Research Foundation – JFCRF. Maximum Residue Limits (MRLs) List of Agricultural Chemicals in Foods

JECFA (1987-1999). Procedures for Recommending Maximum Residue Limits Residues of Veterinary Drugs in Food.

JECFA (2006) Updating the Principles and Methods of Risk Assessment: MRLs for Pesticides and Veterinary Drugs.

MERCOSUL. Resolução GMC n. 54/00. Regulamento técnico MERCOSUL - Metodologias analíticas, ingestão diária admissível e limites máximos de resíduos para medicamentos veterinários em alimentos de origem animal.

TANG K L et al. Restricting the use of antibiotics in food-producing animals and its associations with antibiotic resistance in food-producing animals and human beings: a systematic review and meta- analysis. The Lancet, v 1(8): 316-317, 2017.

UNIÃO EUROPEIA (1997). Commission Directive 97/6/EC of 30 January 1997 amending Council Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs.

UNIÃO EUROPEIA (1998). Council Regulation (EC) No 2821/98 of 17 December 1998 amending, as regards withdrawal of the authorisation of certain antibiotics, Directive 70/524/EEC concerning additives in feedingstuffs.

UNIÃO EUROPEIA (2003). Regulation (EC) No 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition.

UNIÃO EUROPEIA (2005). Volume 8 Notice to applicants and Guideline - Veterinary medicinal products. Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin.

UNIÃO EUROPEIA (2009). Commission Regulation (EU) No 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin.

UNIÃO EUROPEIA (1986). EudraLex - Volume 6 - Notice to applicants and regulatory guidelines for medicinal products for veterinary use.

UNIÃO EUROPEIA (2015). Volume 6B Notice to applicants - Veterinary medicinal products. Presentation and content of the dossier.

VAN DEN BOGAARD et al. Antibiotic resistance of faecal enterococci in poultry, poultry farmers and poultry slaughterers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2002.

VICH - International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2009). VICH GL33 - Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to testing.

VICH - International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (2012). VICH GL36 R - Guidance for Industry. Studies to Evaluate the Safety of Residues of Veterinary Drugs in Human Food: General Approach to Establish a Microbiological ADI.

WHO (1997). The medical impact of antimicrobial use in food animals: Report of a WHO meeting, Berlin, Germany, 13–17 October 1997.
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/64439/1/WHO EMC_ZOO_97.4.pdf?ua

WHO (2000). WHO global principles for the containment of antimicrobial resistance in animals intended for food: Report of a WHO consultation with the participation of the Food and Agriculture Organization of the United Nations and the Office International des Epizooties.
<http://apps.who.int/iris/handle/10665/68931>

WHO (2011). Joint FAO/WHO expert meeting on dietary exposure assessment methodologies for residues of veterinary drugs: final report including report of stakeholder meeting.

WHO (2012). Joint FAO/WHO expert meeting on dietary exposure assessment methodologies for residues of veterinary drugs: final report including report of stakeholder meeting.

WHO (2014). Evaluation of certain veterinary drug residues in food: Seventy-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series 988.

WHO (2015). Global action plan on antimicrobial resistance.
<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>

WHO (2015). Resolution WHA 68-7.
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21889en/s21889en.pdf>

WHO (2016). Critically important antimicrobials for human medicine, 4th rev.

http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/cia/en/

WHO (2017). WHO Guidelines on use of Medically Important Antimicrobials in Food-Producing Animals.
http://www.who.int/foodsafety/areas_work/antimicrobial-resistance/cia_guidelines/en/

WHO (2017). Stop using antibiotics in healthy animals to prevent the spread of antibiotic resistance.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/antibiotics-animals-effectiveness/en/>