

AVALIAÇÃO DE RISCO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS: NOVOS PROCEDIMENTOS DO JECFA

RISK ASSESSMENT OF VETERINARY DRUGS: NEW JECFA PROCEDURES

João Palermo Neto

Professor Titular Emérito, Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

<https://orcid.org/0009-0003-1660-9332>

jpalermo@usp.br



Esta obra está licenciada com uma Licença [Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

RESUMO

As análises de risco de resíduos de medicamentos veterinários continuam sendo atualizadas e adequadas aos avanços científicos e às novas demandas de segurança dos consumidores. Ao longo dos últimos anos, o JECFA (*Joint Expert FAO/WHO Committee on Food Additives*) do *Codex alimentarius* vem redefinindo suas abordagens para prover uma avaliação de risco mais compreensiva e mais adequada. Esta publicação descreve as mais relevantes alterações introduzidas pelo JECFA nas avaliações toxicológicas e de exposição dos consumidores quando do estabelecimento de LMRs (Limites Máximos de Resíduos) para medicamentos veterinários em tecidos de origem animal. Estas modificações têm sido adotadas pela ANVISA e pelo MAPA onde apropriado.

Palavras-chave: Avaliação de risco. Medicamentos veterinários. Resíduos.

ABSTRACT

The risk assessment of residues of veterinary drugs in food is a field that continues to evolve in response to scientific advances and consumers' concerns and safety. In recent years, the *Codex alimentarius* JECFA committee (FAO/WHO

Joint Expert Committee on Food Additives) has refined its approaches to provide a more comprehensive and fit-for-purposes risk assessment. This publication describes the more relevant alterations done by JECFA in their toxicological and consumer's exposure evaluations when setting MRLs (Maximal Residue Limits) for veterinary drugs in animal tissues. These modifications are being adopted by ANVISA and MAPA where adequate.

Keywords: Residues. Risk assessment. Veterinary drugs.

INTRODUÇÃO

A ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e o MAPA (Ministério da Agricultura e Pecuária) centram suas decisões sobre avaliação e gestão de risco de resíduos de Insumos Farmacologicamente Ativos (IFAs) presentes em medicamentos veterinários em recomendações emanadas do *Joint Expert FAO/WHO Committee on Food Additives* (JECFA) do *Codex alimentarius*.

Cabe em nível internacional ao JECFA: (1) elaborar os princípios para avaliação da segurança dos consumidores e quantificar os possíveis riscos associados à ingestão de resíduos; (2) estabelecer a Ingestão Diária Aceitável (IDA) e outros valores toxicológicos de referência para estes IFAs; (3) recomendar os LMRs (Limites Máximos de Resíduos) para IFAs de uso em medicamentos veterinários e, (4) determinar critérios apropriados para detecção e/ou quantificação de resíduos em alimentos de origem animal (FAO/WHO, 2009; ANVISA, 2022).

O risco decorrente da ingestão de resíduos de IFAs presentes em medicamentos veterinários, pelos consumidores foi caracterizado de forma simplificada pela JECFA por meio da seguinte equação (FAO/WHO, 2009):

$$\text{Risco} = \text{Magnitude do Perigo} \times \text{Exposição}$$

Nos últimos anos, algumas modificações significativas foram introduzidas pelo JECFA nos dois componentes desta equação visando sua atualização e uma melhor e mais efetiva garantia da segurança dos consumidores. É, pois, relevante apresentar algumas das alterações mais importantes efetivadas uma vez que elas deverão ser seguidas quando do peticionamento de LMRs para IFAs que não os possuem LMRs ao *Codex alimentarius* ou à ANVISA e, não menos

importante, quando da solicitação ao MAPA de registro ou renovação de registro de medicamentos veterinários.

ALTERAÇÕES EFETIVADAS NA AVALIAÇÃO DA MAGNITUDE DO PERIGO

A magnitude do perigo representado por um IFA presente em um medicamento veterinário tem sido tradicionalmente avaliada pelo JECFA por meio de estudos de toxicidade prolongada ou crônica realizados em animais de laboratório que permitem caracterizar a NOEL (*No Observable Effect Level Dose*) e a partir dela, após aplicação de fatores de segurança apropriados, da IDA toxicológica (Ingestão Diária Aceitável = NOEL/100). Define-se IDA toxicológica como “a quantidade residual de um IFA que se ingerida pelo ser humano durante toda a sua vida não produz efeitos adversos à sua saúde” (FAO/WHO, 2009).

Duas alterações relevantes foram implementadas pelo JECFA nos estudos de avaliação de toxicidade, a saber: Determinação da IDA microbiológica e da Dose de Referência Aguda (DRfA).

IDA microbiológica

Uma vez que os resíduos de medicamentos veterinários podem afetar a microbiota intestinal humana e considerando a relevância cada vez maior desta microbiota para a saúde humana e o

aumento da incidência de resistência bacteriana aos antimicrobianos, o JECFA entendeu ser necessário estabelecer uma IDA microbiológica.

Entende-se por IDA microbiológica, “à maior quantidade de um IFA que se ingerida, não interfere com a atividade das bactérias mais representativas da microbiota humana” (FAO/WHO, 2011; 2024). Em princípio, ela foi proposta apenas para os antimicrobianos, visto que estes IFAs ou seus resíduos têm potencial para produzir alterações nas bactérias que compõem a barreira de colonização intestinal humana e/ou para induzir ou aumentar a incidência de resistência bacteriana. Visando harmonização internacional, o VICH publicou em 2012 um guia (VICH – GL 54) para a determinação da IDA microbiológica, refinando o método que vinha sendo empregado pelo JECFA que o incorporou definitivamente às suas atividades.

Na 26ª Reunião de 2023, o Comitê do *Codex alimentarius* em Resíduos de Medicamentos Veterinários (CCRVDF)

decidiu que a determinação da IDA microbiológica deveria ser estendida a todos os IFAs e não apenas aos antimicrobianos, devendo ser ela incorporada aos procedimentos de avaliação de risco quando do estabelecimento de LMRs para IFAs de interesse veterinário (FAO/WHO, 2023). A ANVISA seguiu esta orientação. Saliente-se, no entanto, que a determinação da IDA microbiológica pode não ser necessária se for demonstrado que a concentração ativa do IFA no cólon for pequena o suficiente para não interferir com a ecologia da microbiota ou se ele for inativado nas porções anteriores do trato digestório.

De modo geral, dados preliminares provenientes de estudos realizados com o IFA em modelos *in vitro* ou *in vivo* de microbiota humana permitem caracterizar a necessidade do estabelecimento de uma IDA microbiológica. Caso seja ela necessária, uma equação foi desenvolvida pelo JECFA / VICH para a determinação da IDA microbiológica; a seguinte fórmula vem sendo usada:

$$IDA = \frac{CIM \text{ cal} \times \text{Massa colônica (220g/dia)}}{\text{Fração da dose oral disponível às bactérias} \times FS \times 60\text{Kg/pessoa}}$$

Onde:

CIM cal = o limite inferior com 90% de confiança da Concentração Inibitória Mínima (CIM) médio obtido dos gêneros mais representativos de bactérias que habitam o cólon humano;

FS = Fator de Segurança (10);

Fração disponível = [1- (quantidade excretada do IFA nas fezes + urina)].

Assim, na atualidade os analistas do JECFA e da ANVISA solicitam dois valores de IDA para um mesmo ativo quando do estabelecimento dos LMRs: um derivado dos estudos de toxicidade (IDA toxicológica) e outro proveniente dos estudos microbiológicos (IDA microbiológica); o menor deles é usado para caracterizar a toxicidade desse IFA.

Dose de Referência Aguda (DRfA)

Os analistas do JECFA têm se preocupado com a possível exposição aguda ou subaguda dos consumidores (durante poucos dias) aos resíduos de medicamentos veterinários, em especial para os IFAS que apresentam elevada toxicidade aguda e/ou que são administrados pelas vias SC ou IM, isto é, que podem permanecer durante algum tempo no local de aplicação. Segundo eles, nestes casos, a NOEL (*No Effect Level Dose*) e a IDA toxicológica e microbiológica, por derivarem de uma exposição crônica aos resíduos, poderiam não ser apropriadas para definir o nível a partir do qual a exposição aguda do ser humano (ingestão de tecidos em espaço menor que 24 horas) passaria a ser preocupante (Solecki *et al.*, 2005; FAO/WHO, 2016_a; ANVISA, 2022).

Entende-se por DRfA: “à *estimativa da quantidade de um IFA presente em um alimento de origem animal que pode ser*

ingerida em um período de 24 horas ou menos sem que ocorram riscos apreciáveis à saúde dos consumidores tomando-se por base todos os fatos conhecidos à época de sua avaliação” (FAO/WHO, 2016_a).

Desta forma, os Limites Máximos de Resíduos (LMRs) de IFAs presentes em medicamentos veterinários passaram a ser definidos pelo *Codex alimentarius* e via de consequência, pela ANVISA, quer a partir da IDA (toxicológica ou microbiológica) quer da DRfA, na dependência do menor valor encontrado nos estudos de toxicidade agudos e crônicos. De modo geral, IFAs de elevada toxicidade aguda têm seus LMRs estabelecidos a partir de uma DRfA.

A DRfA tem sido calculada a partir de um POD (*Point of Departure*) proveniente de estudos de toxicidade aguda ou subaguda ao qual se aplica um fator de segurança apropriado (Exemplo: DRfA = POD/100). Neste contexto, define-se IFA de elevada toxicidade aguda àquele que tem uma DRfA $\leq 5,0\text{mg/Kg}$, isto é, cuja toxicidade aguda /subaguda (POD) é menor ou igual a 500mg/Kg (VICH, 2015; FAO/WHO, 2016_a).

Como o nome indica, os efeitos empregados para a determinação de uma DRfA são obviamente agudos. No entanto, os estudos de toxicidade aguda nem sempre cobrem a gama de possíveis efeitos adversos analisados pelo JECFA. Assim, há necessidade de se verificar

cuidadosamente e “caso a caso” os pontos finais dos estudos de toxicidade crônica que serão eventualmente empregados para a derivação de uma IDA toxicológica e, em especial, se estes efeitos adversos podem ocorrer agudamente. Exemplos são alterações hematológicas, de bioquímica sanguínea, de urinálise ou sinais ou sintomas indicativos de comprometimento orgânico observados após as primeiras administrações de um IFA, por exemplo, nos estudos subcrônicos, crônicos ou de toxicidade sobre a reprodução e sobre o desenvolvimento fetal.

Neste contexto, pode ser necessário obter também informações sobre possíveis efeitos agudos ou subagudos de IFAs sobre a microbiota intestinal humana, em especial para aqueles IFAs que apresentam atividade antimicrobiana (FAO/WHO 2016_a; 2016_b). Caso haja comprometimento da microbiota após administração aguda, empregam-se os mesmos métodos *in vivo* ou *in vitro* para a determinação da DRfA microbiológica e a

mesma fórmula especificada acima (Boobis *et al.*, 2017).

Assim e na atualidade podem ser obtidas para um mesmo IFA duas DRfAs: uma toxicológica e outra microbiológica; o menor valor deverá ser escolhido para caracterizar a toxicidade aguda / subaguda deste IFA.

ALTERAÇÕES EFETIVADAS NA DETERMINAÇÃO DA EXPOSIÇÃO

A avaliação da exposição dietética é um passo essencial no processo de avaliação de risco para determinação dos LMRs. Duas fontes de dados são necessárias para estimar a exposição: (1) a concentração residual do IFA em cada uma das matrizes de tecidos (obtida a partir de estudos analíticos de depleção residual) e (2) a quantidade de alimento ingerida pelo consumidor de cada matriz. Em termos genéricos, a exposição dietética a *N* tipos de alimentos (músculo, fígado, rim, etc.) pode ser calculada como segue:

$$\text{Exposição Dietética} = \sum_{N=1}^{\bar{N}} \frac{\text{Concentração do IFA no alimento} \times \text{Consumo alimentar (g)}}{\text{Peso corporal (Kg)}}$$

O JECFA usou durante muitos anos os modelos chamados de IDTM (Ingestão Diária Teórica Máxima) e IDE (Ingestão Diária Estimada) para determinação da exposição dos consumidores quando da determinação dos LMRs. Nestes cálculos as quantidades de ingestão dietética da

cesta de alimentos padrão são: 300g de músculo, 100g de fígado, 50g de rim, 50g de gordura tecidual (ou pele+gordura em aves e suínos), 100g de ovos, 1.500g de leite e 50g de mel.

Recentemente, o JECFA resolveu substituir esta forma de cálculo

empregando um modelo mais adequado. Entendeu-se que a determinação da IDTM ou da IDE usadas para derivação dos LMRs a partir de estudos de exposição crônica não se adequavam aos estudos de exposição aguda, isto é, à DRfA e que não levavam em conta (1) as estimativas reais de consumo humano relatadas em enquetes realizadas por diferentes países e (2) o consumo alimentar de diferentes faixas etárias, como por exemplo, por adultos e crianças. Assim o JECFA, vem empregando dois novos modelos para determinar as exposições agudas e crônicas a resíduos de IFAs presentes em medicamentos veterinários: GEADE (*Global Estimate of Acute Dietary Exposure*) e GECDE (*Global Estimate of*

Chronic Dietary Exposure) para exposições agudas e crônicas em adultos e crianças, respectivamente.

Modelos de Exposição GEADE e GECDE

O Quadro 1 mostra os dados de consumo que têm sido usados no momento para os cálculos da exposição residual pelos modelos GEADE e GECDE em adultos (60 Kg) e crianças (de 3 a 9 anos, média de 15Kg). Estes dados de consumo são obtidos a partir de enquetes realizadas pelos diferentes países membros do *Codex alimentarius* e a ele voluntariamente reportados, sendo eles atualizados a cada 5 anos ou sempre que novos dados são encaminhados ao *Codex alimentarius* pelos países membros.

Quadro 1 - Dados de consumo alimentar para estimativa das exposições aguda e crônica aos resíduos de IFAs presentes em medicamentos veterinários.

TIPO DE ALIMENTO	GECDE ADULTOS ^(1,3) (g/pessoa/dia)		GECDE CRIANÇAS ^(2,3) (g/pessoa/dia)		GEADE ADULTOS ^(1,3) (g/pessoa/dia)	GEADE CRIANÇAS ^(2,3) (g/pessoa/dia)
	Média	alto consumo	média	alto consumo	alto consumo	Alto consumo
Músculo						
bovinos	63	291	37	159	514	337
ovinos	13	315	13	158	1.000	311
caprinos	1	315	1	67	479	200
suínos	58	415	31	162	704	312
coelhos	4	309	2	149	780	444
aves	59	352	35	207	1.120	467
Peixes (filé)	26	655	24	226	2.000	345
Miudos						
fígado mamíferos	2	237	3	103	439	165
fígado de aves	100 ⁽⁴⁾	-	100 ⁽⁴⁾	-	100 ⁽⁴⁾	-
rim mamíferos	50 ⁽⁴⁾	166	0,5	150	50 ⁽⁴⁾	-
rim de aves	50 ⁽⁴⁾	-	50 ⁽⁴⁾	-	50 ⁽⁴⁾	-
Gordura ou (pele+gordura)						
mamíferos	4,4	125	1,7	29	258	73
aves	0,4	23	0,05	3	50	20
Crustáceos						
	6	250	3	140	500	248

Moluscos	7	263	3	189	832	481
Ovos	39	169	25	143	450	196
Leite e derivados	1.072	2.917	809	1.736	3.235	1.551
Mel	5	140	2	84	154	90

⁽¹⁾ Adultos de 60Kg; ⁽²⁾ Crianças de 3 a 9 anos = 15Kg; ⁽³⁾ Percentil 97,5%, ⁽⁴⁾ valores de IDTM/IDE (sugestão para cálculos)..

Fonte: o autor (2025).

Ingestão do Local de Aplicação

Desde que um medicamento veterinário tenha sido usado de forma apropriada, i.e., de acordo com as Boas Práticas Veterinárias ou conforme as indicações da bula, o ponto de corte de 5mg/Kg para a DRfA estabelecido pelo *Codex alimentarius* para caracterizar um IFA de elevada toxicidade aguda é tido como suficiente para garantir a segurança dos consumidores a possíveis efeitos adversos decorrentes da ingestão de resíduos presentes nos tecidos da cesta básica. No entanto, a concentração residual no local de aplicação SC ou IM de um medicamento pode ser uma exceção para esta normativa (Solecki *et al.*, 2005; FAO/WHO, 2016_a; 2016_b).

Embora seja possível retirar os locais de aplicação SC ou IM no momento de abate e impedi-los de entrar na cadeia alimentar, isso nem sempre é viável o que demanda alguns cuidados especiais, especialmente quando se tratar de ativos de elevada toxicidade aguda. Nestes casos, recomenda-se adicionar a concentração residual quantificada no local de aplicação à cesta de alimentos GEADE no momento da determinação da

exposição aguda do IFA em adultos e crianças para a caracterização dos LMRs. Segundo orientação do VICH GL-48, deve-se amostrar 500g do local de aplicação (área de 10cm x 6cm para via IM e de 15cm x 3,5cm para via SC) para análise da concentração residual (VICH, 2022). (Vide, como exemplo de cálculo, QUADRO 2)

O *Codex alimentarius* não faz menção a análises residuais no local de aplicação tópica de medicamentos veterinários quando da determinação dos LMRs, incluindo-se aqui aplicações “*pour on*” feitos na linha do dorso dos animais. No entanto, o VICH GL-48 considera esta possibilidade para IFAs de elevada toxicidade aguda ou injetados pelas vias SC ou IM e recomenda que se justifique tecnicamente a ausência deste estudo, caso não seja ele feito (VICH, 2022). A ANAVISA e o MAPA têm seguido esta orientação quando da proposição de LMRS para IFAs ou do estabelecimento dos períodos de carência para os mesmos, respectivamente.

ALTERAÇÕES EFETIVADAS NA DERIVAÇÃO DOS LMRS

Define-se Limite Máximo de Resíduo (LMR) como “a concentração máxima e legalmente permitida de resíduos de um IFA em um alimento de origem animal”. Ele somente poderá ser derivado após: (1) o estabelecimento dos valores básicos de referência (IDA ou DRfA), (2) a caracterização dos resíduos (produto original e/ou metabólitos) que serão quantificados nos tecidos, (3) a determinação do resíduo marcador (RM), (4) a determinação da relação entre o resíduo marcador e o total de resíduos (RM/RT), e (5) o desenvolvimento de métodos analíticos validados para efetivação das análises residuais (FAO/WHO, 2024).

Para caracterizar os resíduos de um IFA após administração de um medicamento veterinário são necessários estudos com o IFA radiomarcado, na espécie alvo do tratamento. Desta forma torna-se possível determinar por meio de HPLC-MS/MS associado a técnicas radiométricas a quantidade total de resíduos (RT) do composto parental e de todos os seus metabólitos em cada matriz da cesta de consumo alimentar, isto é, a quantidade e o tipo de resíduo presente. O perfil de metabólitos encontrado na espécie alvo do tratamento é, então, comparado àquele determinado em animais de laboratório de forma tal a garantir que todos os metabólitos de interesse toxicológico presentes nos

tecidos das espécies alvo foram formados e, portanto, analisados nos animais de laboratório quando da determinação da IDA ou da DRfA para o IFA. Incluem-se também aqui, os estudos de efeitos agudos e/ou crônicos do IFA sobre a microbiota do trato digestório humano. O *Codex alimentarius* considera apenas os metabólitos que tenham sido encontrados em quantidades superiores a 10% do total de resíduos (FAO/WHO, 2009; 2024).

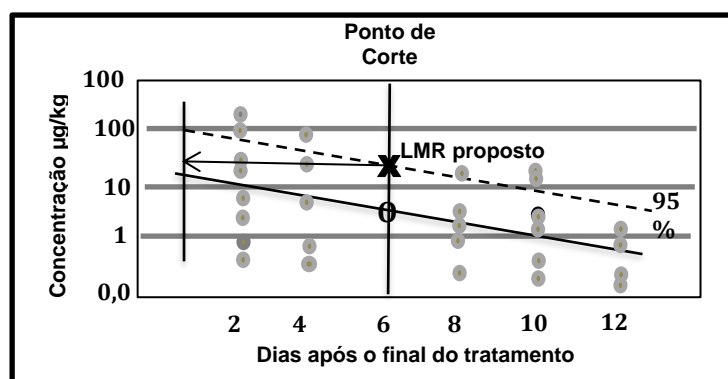
Um resíduo marcador (RM) é, então determinado para propósito de monitoramento e de determinação dos LMRs; dependendo da concentração residual encontrada, ele pode ser o próprio ativo parental, um ou mais de seus metabólitos ou a soma do resíduo parental e de seus metabólitos, geralmente expressas em equivalentes do resíduo parental. Na sequência determinam-se as relações entre RM/RT nas diferentes matrizes de tecidos. Os valores numéricos destas relações diferem entre os tecidos e dentro de um mesmo tecido em diferentes momentos após o final de um tratamento com o IFA (FAO/WHO, 2009; 2024).

Para isso, grupos de animais são tratados com o medicamento veterinário conforme posologia indicada em bula, sendo abatidos para coleta de tecidos para quantificação residual do(s) IFA(s) presentes(s) na formulação em momentos diferentes após o tratamento. As concentrações de RM quantificadas em

cada matriz em cada momento de abate pós-tratamento são corrigidas pela relação RM/RT, sendo empregadas para

construção das retas de regressão residual em cada matriz. A Figura 1 ilustra uma destas retas.

Figura 1 - Exemplo de reta de regressão construída para a depleção do RM de um IFA (corrigida pela relação RM/RT) em uma matriz de tecido proveniente de animais tratados com um medicamento que o contempla em sua formulação.



O = mediana da distribuição residual; X = LMR com 95% de intervalo de confiança. Em cinza claro, os valores residuais individuais na matriz corrigidos pela RM/RT.

Fonte: o autor (2025).

A derivação dos LMRs se inicia pela determinação da exposição dietética do consumidor ao IFA empregando-se, por exemplo, os modelos GEADE - *Global Estimate Acute Dietary Estimate* ou GECDE - *Global Estimate Chronic Dietary Estimate* atualmente usados pelo JECFA (FAO/WHO, 2011). Isto é feito por meio de um ponto de corte realizado nas retas de depleção residual construídas para cada matriz (geralmente ele é feito no momento proposto pelo fabricante como de carência para o medicamento). A quantidade residual encontrada neste dia pós-tratamento (GEADE para toxicidade aguda ou GECDE para toxicidade crônica) é então comparada ao valor de referência toxicológico mais apropriado (DRfA para IFAs de elevada toxicidade aguda ou IDA

derivada de estudos de toxicidade crônicos); isto é, comparam-se as quantidades residuais do IFA nas matrizes, com aquelas consideradas como seguras para o ser humano (FAO/WHO, 2006; Boobis et.al., 2017). Os Quadro 2 exemplifica a determinação da GEADE, em adultos; quadros semelhantes são construídos para determinação das quantidades GEADE de tecidos ingeridas por crianças e GECDE em adultos e crianças (excluindo-se, nestes casos, o local de aplicação).

Na construção do Quadro 2 foram considerados: (1) a depleção das concentrações residuais de um IFA administrado por via IM em bovinos de corte em músculo, fígado, rim, gordura

e no local de aplicação, corrigida pela relação Rm/RT; (2) a mediana da concentração residual do IFA com 95% de confiança no dia pós-tratamento em que serão estabelecidos os LMRs (ponto de corte feito na curva de depleção residual, no caso, 60 dias); (3) a tabela de consumo GEADE usada pelo JECFA; (4) o percentil de consumo

97,5% (*high percentil*) na matriz com maior concentração residual (gordura bovina); (5) o peso de um adulto (60Kg); (6) um consumo de 100g de músculo do local de aplicação; (7) a DrfA estabelecida pelo Codex para o IFA de 0 – 2µg/Kg e, (8) a formula de exposição dietética GEADE usada pelo JECFA.

Quadro 2 - *Global Estimate Acute Dietary Estimate* (GEADE) IFA em um adulto (60Kg) no dia 30 pós-tratamento de bovinos com dose única e SC de 1,0mL/50Kg de peso corporal da formulação medicamentosa M115®.

Alimento	Resíduo Mediana (µg/Kg)	Consumo (g/adulto/dia) **	Resíduo ingerido (µg)	Exposição Adulto (60Kg) (µg/Kg/dia)
Músculo	11,4	514	5,85	0,10
Fígado	56,2	439	24,7	0,41
Rim	26,3	100	2,63	0,04
Gordura *	180,5	258	46,58	0,78
Local de aplicação	10,8	500	5,40	0,09
			Total	1,42
			% da DRfA (2µg/Kg)	71%

*Maior exposição = percentil 97,5%

** Quadro 1

Fonte: O autor (2025).

Se as quantidades residuais encontradas (GECDE ou GEADE) neste primeiro ponto de corte para adultos e crianças (como no presente exemplo de GEADE para adultos no dia 60 pós-tratamento) forem menores que o valor toxicológico de referência (IDA ou DRfA) os LMRs são, então, estabelecidos. Caso contrário (GECDE/GEADE > IDA/DRfA), faz-se novo ponto de corte na curva de depleção em momento posterior de abate (por exemplo no dia 80 pós-tratamento), refazem-se os cálculos de GECDE ou de GEADE em adultos e em crianças e as

repetem-se comparações necessárias. Portanto, deriva-se atualmente o LMR a partir do limite superior das concentrações residuais do RM com 95% de intervalo de confiança sobre um percentil de consumo de 97,5% (97,5/95% UTL - *Upper Tolerance Levels*) (vide Figura 1 e Quadro 1).

CONCLUSÃO

Para garantir a segurança dos consumidores aos resíduos de medicamentos veterinários presentes em alimentos de origem animal, o JECFA e a

ANVISA acessam, rotineiramente os efeitos tóxicos agudos e crônicos do(s) IFA(s) presente(s) na fórmula deste medicamento assim como seus possíveis efeitos agudos e crônicos sobre a microbiota do trato gastrointestinal. A DRFA ou a IDA derivadas destes estudos são, então, comparadas, respectivamente aos valores de consumo GEADE ou GECDE em adultos e crianças para o estabelecimento dos LMRs. O MAPA segue procedimento semelhante quando da determinação do período de carência. Esforços têm sido continuamente empreendidos pelo JECFA e pela ANVISA para tornar as avaliações de risco mais acuradas e atualizadas em relação ao avanço da ciência e às necessidades dos consumidores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Boobis A, Cerniglia C, Chicoine A, Fattori V, Lipp M, Rauss R, Verger P, Tritscher A. (2017). Characterizing chronic and acute health risks of residues of veterinary drugs in food; latest methodological developments by the joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Cr. Rev. Toxicol.* 47: 885-899.

Brasil, ANVISA (2022). **RDC Nº 730** de 1 de julho de 2022. Dispõe sobre a avaliação do risco à saúde humana de medicamentos veterinários, os limites máximos de resíduos (LMR) de

medicamentos veterinários em alimentos de origem animal e os métodos de análise para fins de avaliação da conformidade.

FAO/WHO (2006). **New procedure for establishing chronic dietary intakes. In: Evaluation of certain veterinary drug residues in food.** Report of the 66th Meeting of the Joint Expert FAO/WHO Committee on Food Additives (JECFA), 15-16.

FAO/WHO (2009). **Principles and Methods for the risk assessment of chemicals in food.** Environmental Health Criteria 240. 1st Ed, Geneve, WHO Press.

FAO/WHO. (2011). **Joint FAO/WHO Expert meeting on Dietary Exposure Assessment methodologies for residues of veterinary drugs.** In: http://www.fao.org/fileadmin/user_upload/aqns/pdf/jecfa/Dietary_Exposure_Assessment_methodologies_for_Residues_of_Veterinary_Drugs.pdf

FAO/WHO (2016a). **Guidance document for the establishment of Acute Reference Dose (ARfD) for veterinary drugs in food.** http://www.who.int/foodsafety/chem/jecfa/guidance_ARfD.pdf

FAO/WHO (2016b). **Evaluation of certain veterinary drugs in food. Eight-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives.** Geneve. *WHO Technical Report Series* Nº 997.

FAO/WHO (2023). **Report of the 26th Meeting of the Codex Committee on Residues of Veterinary Drugs.** Portland, USA. In: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/meetings/detail/en/?meeting=CCR/DF&session=26>

FAO/WHO (2024). **Guidance for the safety evaluation of residues of veterinary drugs with incomplete data packages. Evaluation of Certain Veterinary Drug residues in Food.** Annex 1. Ninety-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *Who Technical Report Series* 1055.

Solecki R, Davies L, Dellarco V, Dewhurst I, Raaij MV, Tritscher A. Guidance on setting acute reference dose (ARfD) for pesticides. *Food and Chem. Toxicol.* 43: 1569-1593, 2005.

VICH (2022). VICH GL-48. **Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing animals: marker residue depletion studies to establish product withdrawal periods.** EMA/CVMP/VICH/463199/2009.

VICH (2012). VICH GL54. **Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: General approach to establish a microbiological ADI.** <http://www.vichsec.org/component/attachments/attachments/332html?task=download>.

VICH (2015). **Studies to evaluate the metabolism and residue kinetics of veterinary drugs in food producing**

animals: General approach to establish an acute reference dose (ARfD).

<http://www.vichsec.org/component/attachments/attachments/1548.html?task=download>