

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Farmácia
Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos

Ramon Alves de Oliveira Paula

**RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM MÚSCULO BOVINO:
otimização e validação de métodos analíticos qualitativos por cromatografia
líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas Q-Orbitrap**

Belo Horizonte
2023

Ramon Alves de Oliveira Paula

**RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM MÚSCULO BOVINO:
otimização e validação de métodos analíticos qualitativos por cromatografia
líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas Q-Orbitrap**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Ciência de Alimentos.

Área de concentração: Ciência de Alimentos

Orientador: Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira

Belo Horizonte

2023

P324r

Paula, Ramon Alves de Oliveira.

Resíduos de medicamentos veterinários em músculo bovino [recurso eletrônico] : otimização e validação de métodos analíticos qualitativos por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas Q-Orbitrap / Ramon Alves de Oliveira Paula. – 2023.

1 recurso online (515 f. : il.) : pdf.

Orientador: Leandro Soares de Oliveira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Carne bovina – Análise – Teses. 2. Alimentos de origem animal – Teses. 3. Alimentos – Análise – Teses. 4. Espectrometria de massa – Teses. 5. Veterinária – Teses. 6. Cromatografia líquida de alta eficiência – Teses. I. Oliveira, Leandro Soares. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 636.213



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DE ALIMENTOS

FOLHA DE APROVAÇÃO

**RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM MÚSCULO BOVINO: OTIMIZAÇÃO E VALIDAÇÃO DE
MÉTODOS ANALÍTICOS QUALITATIVOS POR
CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ULTRA EFICIÊNCIA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS Q-
ORBITRAP**

RAMON ALVES DE OLIVEIRA PAULA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em CIÊNCIA DE ALIMENTOS, área de concentração CIÊNCIA DE ALIMENTOS.

Aprovada em 06 de junho de 2023, pela banca constituída pelos membros:

Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira (Orientador e Presidente da Comissão) - UFMG

Dra. Bernardete Ferraz Spisso - FIOCRUZ

Prof. Dr. Fernando Nogueira de Souza - USP

Prof. Dr. Jonas Augusto Rizzato Paschoal - USP

Profa. Dra. Silvana Lima Gorniak - USP

Dr. Sérgio Henrique Monteiro - Secretaria de Agricultura e Abastecimento

Assinatura dos membros da banca examinadora:



Documento assinado eletronicamente por **Silvana Lima Gorniak, Usuária Externa**, em 07/06/2023, às 09:04, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leandro Soares de Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 07/06/2023, às 09:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Jonas Augusto Rizzato Paschoal, Usuário Externo**, em 07/06/2023, às 09:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Nogueira de Souza, Usuário Externo**, em 07/06/2023, às 11:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sergio Henrique Monteiro, Usuário Externo**, em 12/06/2023, às 10:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bernardete Ferraz Spisso, Usuária Externa**, em 12/06/2023, às 12:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **2367920** e o código CRC **714B2F86**.

Doutorando: Ramon Alves de Oliveira Paula

Orientador: Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira

Linha de Pesquisa do PPGCA:

Qualidade de Alimentos

Projeto Temático do PPGCA:

Análise físico-química de alimentos

Áreas de conhecimento (CNPq/CAPES):

5.00.00.00-4 CIÊNCIAS AGRÁRIAS

5.05.05.00-9 Inspeção de Produtos de Origem Animal

5.07.00.00-6 CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

5.07.01.00-2 Ciência de Alimentos

5.07.01.06-1 Avaliação e Controle de Qualidade de Alimentos

5.07.01.07-0 Padrões, Legislação e Fiscalização de Alimentos

Instituições participantes:

- Área de Resíduos e Contaminantes em Alimentos (RCA)/Laboratório Federal de Defesa Agropecuária de Minas Gerais (LFDA-MG) do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA).

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela oportunidade de finalizar esta etapa da minha vida acadêmica. Diante dos inúmeros obstáculos, sei que sua forte mão me conduziu a seguir adiante, renovando as minhas forças.

Aos meus pais, Denise e Nivaldo, que mesmo com sua simplicidade acadêmica, não pouparam esforços e colocaram a minha educação formal como prioridade.

Ao João, por dividir essa jornada. Sei que não é fácil, mas para ele, sou capaz de tudo, sempre me estimulando na busca dos meus sonhos e me incentivando na construção do cientista que almejo ser.

Não poderia deixar de agradecer aos queridos amigos Carina Gondim, Clóvis Braga, Fabrício Miranda, Felipe Sant'Anna, Gracielle Rodrigues, Leandro Santos, Leticia Santos, Michele Scarton, Rafaela Ferrari, Renata Caetano, Viviane Silva, Wilson Orlando Júnior pelas diversas ajudas na construção desse trabalho e palavras de conforto. Quanto orgulho em ter vocês ao meu lado.

Ao Prof. Dr. Leandro Soares de Oliveira, meu orientador, pelos ensinamentos e confiança ao me conduzir neste caminho.

Aos membros da banca, pelo gentil aceite ao convite e pela contribuição com valiosas ponderações. Fiquei extremamente honrado ao compartilhar conhecimento com cientistas tão competentes.

À UFMG e ao Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos (PPGCA) pela oportunidade para obter essa titulação. Esta é mais Instituição pública, gratuita e de qualidade que mudou o rumo da minha vida.

Agradeço a Capes pela bolsa de estudos concedida, permitindo a minha dedicação integral ao projeto.

Por fim, agradeço ao Laboratório Federal de Defesa Agropecuária (LFDA) do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA) pelo aprendizado e execução das atividades laboratoriais.

“Agindo Deus, quem impedirá?” (Isaías 43, 13)

“Ele enxugará dos seus olhos toda lágrima” (Apocalipse 21, 4)

“Todos os que professam ser filhos de Deus deviam ter na mente que, como missionários, serão postos em contato com todas as classes de pessoas. Há os educados e os rudes, os humildes e os altivos, os religiosos e os céticos, os instruídos e os ignorantes, os ricos e os pobres. Essas diferentes mentalidades não podem ser tratadas da mesma maneira; todos porém carecem de bondade e simpatia. Pelo mútuo contato, nosso espírito devia tornar-se delicado e refinado. Dependemos uns dos outros, e estamos intimamente unidos pelos laços da fraternidade humana” (WHITE. 2013, p. 496).

RESUMO

A presença de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos pode comprometer não somente a saúde pública, mas ainda a participação de um país na economia mundial. Nesse contexto, dois métodos de triagem multiclasses em tecido muscular bovino foram otimizados e validados, a partir da combinação de cromatografia líquida de ultra eficiência e espectrometria de massas de alta resolução sequencial híbrida do tipo quadrupolo-Orbitrap com uma ionização eletrospray aquecida nos modos positivo e negativo. Nestes métodos, adotamos uma estratégia direcionada para a detecção de um amplo escopo dos medicamentos regulamentados no Brasil, como também a prospecção daqueles antimicrobianos ainda não monitorados, o que traz avanços sem precedentes para a ciência de alimentos. Foram testados dois procedimentos diferentes de preparo de amostras, ou seja, método A: extração sólido-líquido abrangente, com ácido fórmico a 0,1 %, em uma solução aquosa de EDTA 0,1 % (p/v)/acetonitrila/metanol (1:1:1, v/v/v), com posterior extração adicional assistida por ultrassom; e Método B (QuEChERS). Com relação à seletividade, independente dos métodos, os resultados demonstraram resultados satisfatórios. Já a capacidade de detecção para triagem ($CC\beta$), definida como $\frac{1}{2}$ limite máximo de resíduos, acima de 34 % dos analitos mostraram uma taxa de resultados falso positivos de até 5 % (erro β), sendo que o método QuEChERS forneceu melhor detecção em número de resíduos ($n = 68$). Deste modo, destacamos que tais procedimentos mostraram potencial promissor para aplicação nas análises de rotina, proporcionando novas perspectivas na análise de resíduos, além de subsídios para um constante direcionamento do escopo dos analitos monitorados nesta matriz.

Palavras-chave: alimento seguro; análise de alimentos; espectrometria de massas de alta resolução; preparo de amostra; produto veterinário; QuEChERS.

ABSTRACT

The presence of residues of veterinary drugs in food can compromise not only public health, but also the participation of a country in the world economy. In this context, two multiclass screening methods in bovine serum muscle tissue were optimized and validated, based on the combination of ultra-performance liquid chromatography and hybrid sequential high-resolution mass spectrometry of the quadrupole-Orbitrap type with heated electrospray ionization in positive and negative modes. In these methods, we adopted a strategy aimed at detecting a wide range of drugs regulated in Brazil, as well as prospecting those antimicrobials not yet monitored, which brings unprecedented advances to food science. Two different sample preparation were evaluated, method A: comprehensive solid-liquid extraction with 0.1% formic acid in an aqueous solution of EDTA 0.1% (w/v)/acetonitrile/methanol (1:1:1, v/v/v), with further extraction assisted by ultrasound; and method B (QuEChERS). In relation to the selectivity, regardless of the methods, the results showed satisfactory results. On the other hand, the detection capability for screening ($CC\beta$), defined as $\frac{1}{2}$ maximum residue limit, above 34% of the analytes showed a rate of false positives results of up to 5% (error β), and the QuEChERS method provided better detection in number of residues ($n = 68$). Thus, we emphasize that such procedures showed promising potential for application in routine analyses, providing new perspectives in the analysis of residues, in addition to subsidies for a constant direction of the scope of the analytes monitored in this matrix.

Keywords: safe food; food analysis; high resolution mass spectrometry; sample preparation; veterinary product; QuEChERS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estrutura organizacional da Rede LFDA.....	155
Figura 2 – Fluxograma geral do procedimento de preparo da amostra de acordo com o método A	169
Figura 3 – Fluxograma geral do procedimento de preparo da amostra de acordo com o método B	170
Figura 4 – Delineamento experimental do procedimento de validação qualitativa adotado	175
Figura 5 – Distribuição dos medicamentos veterinários conforme seus tempos de retenção para os métodos A (a) e B, extrato aquoso (b) e extrato orgânico (c).	178
Figura 6 – Gráfico 2 D de m/z versus tempo de retenção para a distribuição numérica dos medicamentos veterinários detectados pelo método A (a) e pelo método B, extrato aquoso (b) e extrato orgânico (c).	179
Figura 7 – Vias de fragmentação e íons produtos comuns selecionados a partir de condições de HESI ⁺ para as diferentes classes de medicamentos veterinários.....	185
Figura 8 – Resultados experimentais em função das concentrações avaliadas e equações obtidas por regressão logística não linear do tipo logito e probito para enrofloxacino [M+H] ⁺ , analisada pelo método A (4a), novobiocina [M+H] ⁺ (extrato orgânico – 4b), e tianfenicol [M-H] ⁻ (extrato aquoso – 4c), analisados pelo método B. 193	
Figura 9 – Distribuição dos analitos por proporção do limite máximo de resíduos versus número de analitos detectados e identificados por faixas de concentração para os métodos avaliados (a) método A e (b) método B	208

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Composição nutricional aproximada por 100 g de carne bovina encontradas em diferentes bancos de dados	28
Tabela 2 – Produtos de uso veterinários comercializados no Brasil referentes aos grupos antiparasitários, antimicrobianos e aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho	53
Tabela 3 – Total de produtos registrados por espécie animal.....	54
Tabela 4 – Antimicrobianos aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho permitidos e proibidos no Brasil, bem como os documentos/legislação correspondentes	70
Tabela 5 – Histórico das descobertas relacionadas a espectrometria de massas.....	125
Tabela 6 – Histórico dos prêmios nobel relacionados a espectrometria de massas...	126
Tabela 7 – Revisão dos métodos multiclasse para análise de resíduos de medicamentos veterinários em tecido muscular bovino	139
Tabela 8 – Resumo geral dos dois procedimentos analíticos e seus resultados.....	187
Tabela 9 – Resultados de validação para a triagem multiclasse de medicamentos veterinários envolvendo seletividade e valores CC β , avaliados em diferentes proporções do limite máximo de resíduos por analito, em 20 amostras para cada método examinado	197
Tabela 10 – Concentração da solução padrão estoque, limite máximo de resíduos (LMR) e limite mínimo de desempenho requerido (LMDR) em músculo bovino	335
Tabela 11 – Propriedades físico-químicas dos medicamentos veterinários e as principais condições determinadas pelo Q-Exactive Orbitrap HRMS.....	354
Tabela 12 – Tempo de retenção de medicamentos veterinários e seus metabólitos avaliados por Q-Exactive Orbitrap HRMS	512

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AAA	Agente de Atividades Agropecuárias
ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AFFA	Auditor Fiscal Federal Agropecuário
AGROPREVINE	Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária
AISIPOA	Agente de Inspeção Sanitária e Industrial de Produtos de Origem Animal
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AOAC	Associação Químicos Analíticos Oficiais, do inglês <i>Association of Official Analytical Chemists</i>
Arb	Unidade arbitrária
BRICS	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CAS	<i>Chemical Abstracts Service (Registry Number)</i>
CC β	Capacidade de detecção de triagem
CE	Comissão Europeia
CGAL	Coordenação Geral de Apoio Laboratorial
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
CONMETRO	Conselho Nacional de Metrologia, Normalização e Qualidade Industrial
CPV	Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários
Da	Dalton (1 Da = $1,661 \times 10^{-24}$ g)
DFIP	Departamento de Fiscalização de Insumos e Produtos Agropecuários
DIPOA	Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DOU	Diário Oficial da União
EDTA	Ácido etileno diamino tetracético, do inglês <i>ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EM	Espectrometria de massas, do inglês <i>Mass Spectrometry</i>
ESI (-)	Ionização por eletrospray no modo negativo, do inglês <i>Electrospray Ionization Negative mode</i>
ESI (+)	Ionização por eletrospray no modo positivo, do inglês <i>Electrospray Ionization Positive mode</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAFAR	Faculdade de Farmácia

FAO	Organização das Nações Unidas para a Alimentação e a Agricultura, do inglês <i>Food and Agriculture Organization of the United Nations</i>
FDA	<i>US Food and Drug Administration</i>
Full Scan	Varredura completa
FWHM	Largura à meia altura, do inglês <i>Width at half maximum</i>
GGALI	Gerência-Geral de Alimentos
GGMON	Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária
GHBIO	Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes
HESI	Ionização por Eletrospray Aquecida, do inglês <i>Heated Electrospray Ionization</i>
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência, do inglês <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HPLC-MS/MS	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas em Série, do inglês <i>High Performance Liquid Chromatography coupled to Tandem Mass Spectrometry</i>
HRMS	Espectrometria de massas de alta resolução, do inglês <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDR	Ingestão Diária Recomendada
INMETRO	Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia
ISO/IEC	Organização Internacional para Padronização/Comissão Eletrotécnica Internacional, em inglês <i>International Organization for Standardization/International Electrotechnical Commission</i>
ISO	Organização Internacional para Padronização, do inglês <i>International Organization for Standardization</i>
KHz	Quilohertz, do inglês <i>Kilohertz</i>
kV	Quilovolt, do inglês <i>kilovolt</i>
LANAGRO	Laboratório Nacional Agropecuário
LC	Cromatografia Líquida, do inglês <i>Liquid Chromatography</i>
LC-MS	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas, do inglês <i>liquid chromatography coupled to mass spectrometry</i>
LFDA	Laboratório Federal de Defesa Agropecuária
LMDR	Limite Mínimo de Desempenho Requerido
LMR	Limite Máximo de Resíduo
LOD	Limite de detecção, do inglês <i>Limit of detection</i>
Log P	Coefficiente de partição octanol-água, do inglês <i>octanol-water partition coefficient</i>
m/v	Massa por volume

<i>m/z</i>	Razão massa/carga
MAPA	Ministério da Agricultura e Pecuária
MRM	Monitoramento de Reações Múltiplas, do inglês <i>Multiple Reaction Monitoring</i>
MS	Espectrometria de massa, do inglês <i>Mass Spectrometry</i>
MS/MS	Espectrometria de massas sequencial, do inglês <i>Tandem mass spectrometry</i>
OMSA (OIE)	Organização Internacional de Saúde Animal
OMC	Organização Mundial do Comércio
OMS	Organização Mundial da Saúde, do inglês <i>World Health Organization</i>
Orbitrap	Analizador de <i>m/z</i> do tipo armadilha de Kingdon com transformada de Fourier
p/v	Peso por volume
PDCAAS	Escore químico de aminoácido corrigido pela digestibilidade protéica, do inglês <i>Protein digestibility-corrected amino acid score</i>
PIB	Produto Interno Bruto
pKa	Cologaritmo da constante de ionização
PNCP (MANCP)	Plano Nacional de Controle Plurianual (PNCP), do inglês <i>Multi Annual National Control Plan</i>
PNCR	Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal
PNCRB	Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal
PNCRBC	Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Carnes
PNCRC	Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes
PNCRC/Animal	Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal
PPGCA	Programa de Pós-Graduação em Ciência de Alimentos
PTFE	Politetrafluoretileno
QuEChERS	Rápido, Fácil, Econômico, Robusto e Seguro, do inglês <i>Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged and Safe</i>
RCA	Área de Resíduos e Contaminantes em Alimentos
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RIISPOA	Regulamento da Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal
SDA	Secretaria de Defesa Agropecuária
SLAV	Seção Laboratorial Avançada
SIE	Serviço de Inspeção Estadual
SIF	Serviço de Inspeção Federal

SIM	Serviço de Inspeção Municipal
SINDAN	Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para a Saúde Animal
TACO	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TBCA	Tabela Brasileira de Composição de Alimentos
TEC	Toneladas Equivalente Carcaça
EU	União Europeia, do inglês <i>European Union</i>
UF	Unidade Federativa
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UHPLC	Cromatografia líquida de ultra alta eficiência, do inglês <i>Ultra High Performance Liquid Chromatography</i>
UHPLC-MS/MS	Cromatografia líquida de Ultra Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas Sequencial, do inglês <i>Ultra High Performance Liquid Chromatography coupled to Tandem Mass Spectrometry</i>
UHPLC-Q-Orbitrap	Cromatografia líquida de ultra alta eficiência acoplada à um analisador de massas do tipo quadrupolo/Orbitrap, do inglês <i>Ultra High Performance Liquid Chromatography Q-Orbitrap</i>
USDA	Departamento de Agricultura dos Estados Unidos, do inglês <i>United States Department of Agriculture</i>
v/v	Volume por volume
VBP	Valor Bruto da Produção
VIGIAGRO	Vigilância Agropecuária Internacional

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 OBJETIVOS	22
2.1 OBJETIVO GERAL	22
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
3 REVISÃO DA LITERATURA	24
3.1 CARNE BOVINA	24
3.1.1 Definição e classificação	24
3.1.2 Histórico	24
3.1.3 Importância nutricional	26
3.1.4 Aspectos econômicos	41
3.2 MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO	51
3.2.1 Definição e regulação	51
3.2.2 Mercado e panorama de uso	52
3.2.3 Finalidades de uso	65
3.2.4 Riscos associados ao uso - Resíduos	72
3.3 SEGURANÇA DOS ALIMENTOS	110
3.4 ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS	114
3.5 PROCEDIMENTOS DE PREPARO DE AMOSTRA APLICADOS A ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS	119
3.5.1 QuEChERS	121
3.6 ESPECTROMETRIA DE MASSAS	123
3.7 IONIZAÇÃO POR ELETROSPRAY (ESI)	127
3.8 ANALISADOR DE MASSAS ORBITRAP	129
3.9 VALIDAÇÃO QUALITATIVA DE MÉTODOS ANALÍTICOS	133
3.9.1 Taxas (Resultados falsos resultados, sensibilidade, seletividade e confiabilidade)	135
3.9.2 Limite de detecção e região de não confiabilidade	136
3.9.3 Acordância e concordância	137
3.9.4 Seletividade/especificidade	137
3.9.5 Capacidade de detecção de triagem (CC β)	138
3.10 LEVANTAMENTO DOS MÉTODOS MULTICLASSE DESENVOLVIDOS PARA A ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM MÚSCULO BOVINO	138
3.11 MONITORAMENTO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS	148
3.11.1 Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes	148
3.11.2 Brasil - Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes	149
4 MATERIAL E MÉTODOS	164
4.1 EQUIPAMENTOS	164
4.2 REAGENTES E PADRÕES	165
4.3 MATERIAIS	166
4.4 INSUMOS	167
4.5 ESCOPO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS E SEUS METABÓLITOS	167
4.6 PREPARO DAS SOLUÇÕES ANALÍTICAS	167
4.7 PROCESSAMENTO DA AMOSTRA	167

4.8	PROCEDIMENTO ANALÍTICO	168
4.9	INSTRUMENTAÇÃO.....	172
4.9.1	Condições cromatográficas.....	172
4.9.2	Parâmetros espectrometria de massas de alta resolução Q-ORBITRAP™ ...	173
4.10	ESTUDO DE VALIDAÇÃO QUALITATIVA	174
4.10.1	Seletividade/especificidade	176
4.10.2	Capacidade de detecção de triagem (CCβ)	176
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	176
5.1	OTIMIZAÇÃO DA ANÁLISE UHPLC-Q-Orbitrap™	176
5.2	PROCEDIMENTOS DE EXTRAÇÃO E <i>CLEAN-UP</i>	186
5.3	VALIDAÇÃO (ABORDAGEM SCREENING QUALITATIVA)	192
5.3.1	Seletividade/Especificidade.....	194
5.3.2	Capacidade de detecção de triagem (CCβ)	195
6	CONCLUSÕES	210
	REFERÊNCIAS	212
	APÊNDICE	335

1 INTRODUÇÃO

A evolução agropecuária de uma nação está, sem dúvidas, atrelada à sua participação na economia global, tornando-a menos suscetível a crises econômicas (ORTH *et al.*, 2015). O Brasil é um país com expressiva participação no fornecimento mundial de *commodities* alimentares (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION, 2021; WORLD TRADE ORGANIZATION, 2021), em razão dos seus 240 milhões de hectares de área agrícola, bem como do processo de modernização do seu complexo agroalimentar (BUAINAIN; LANNA; NAVARRO, 2019). No ano de 2021, por exemplo, o total de exportações neste segmento resultou em US\$ 120,6 bilhões, uma elevação de 19,7 % se comparado ao ano anterior (BRASIL, 2022). No mesmo ano, o Produto Interno Bruto (PIB) do agronegócio brasileiro representou 27,4 % do total, um crescimento de 8,4 % (CENTRO DE ESTUDOS AVANÇADOS EM ECONOMIA APLICADA, 2022). Por isso, sua representação no cenário nacional de geração de empregos é evidente subsistência da população adquire ainda mais relevância (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018). Nesse sentido, no segundo trimestre de 2022, 19,1 milhões de brasileiros, num total de 98,3 milhões, estavam empregados no agronegócio (BARROS, 2022).

Dentro deste segmento, o setor de carnes é uma das atividades mais representativas no Brasil. Como exemplo dessa magnitude, no ano de 2021, 16,5 % das exportações do agronegócio a ele estavam atreladas, número este inferior apenas ao da soja (BRASIL, 2022). Neste aspecto, ainda no mesmo ano, das 12,0 milhões de toneladas de carne bovina exportadas mundialmente, o país alcançou o primeiro lugar, com 2,7 milhões de toneladas, isto é, 22,3 % do total (UNITED STATES OF AMERICA, 2022).

Além de apresentar alto valor de mercado, a carne bovina é considerada fonte de energia e de vários nutrientes, composta por proteínas de alta qualidade, minerais tais quais o ferro, fósforo, selênio e zinco, além de vitaminas do complexo B, sendo estes responsáveis pela promoção de diferentes funções biológicas em populações vulneráveis e saudáveis (U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2022). Ainda, seu consumo traz propriedades positivas adicionais, auxiliando na prevenção de doenças crônicas, bem como fornece quantidade considerável de peptídeos bioativos, principalmente correlacionados a efeitos anti-hipertensivos (LI; YU, 2015). Nessa

perspectiva, as estimativas mais recentes da análise de consumo alimentar da Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018, mostram que, de um total de 1593 itens alimentares, a carne bovina é um alimento básico na dieta dos brasileiros de diferentes sexos, grupos etários, regiões geográficas, situações domiciliares e classes de rendimento (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2019).

Com o intuito de preservar a capacidade produtiva, diante da crescente pressão efetivada pelo consumo generalizado dessa *commodity* (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2020; HENCHION *et al.*, 2021), bem como em razão das condições climáticas brasileiras (ALVARES *et al.*, 2013; GOMES *et al.*, 2016; NICARETTA *et al.*, 2021), os medicamentos veterinários são amplamente empregados em animais produtores de alimentos, sobretudo nos sistemas de produção mais intensivos. Cabe destacar que o seu uso inadequado nestes animais, bem como de substâncias proibidas ou não autorizadas para a espécie, tem a potencialidade de ocasionar a presença de resíduos, que podem incluir compostos originais e/ou seus metabólitos, acima dos limites máximos permitidos (Limite Máximo de Resíduos - LMRs). As implicações são diversas, seja para os governos, indústrias, comunidade científica ou consumidores, incluindo o desenvolvimento e/ou aquisição de resistência aos antimicrobianos (KLEINUBING *et al.*, 2021; MARTINS *et al.*, 2022), resposta alérgica (DEWDNEY *et al.*, 1991), perdas econômicas e o comprometimento do comércio internacional (WEI; YUANG; YANG, 2012; SARAITHONG; READ, 2018), além de impactos ambientais (BARRIOS *et al.*, 2020).

Em razão das situações acima mencionadas, em um mercado tão competitivo em relação ao alto padrão de qualidade dos alimentos, que precisa atender não somente os requisitos, preferências nutricionais e sensoriais, como também as preocupações quanto à sua segurança, a garantia da inexistência de resíduos ou sua presença em patamares seguros nos alimentos é uma preocupação cada vez maior e duradoura. Dessa forma, com o foco na produção primária no Brasil, as atividades de defesa agropecuária são gerenciadas pelo Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), por meio de uma rede de seis laboratórios oficiais, atualmente denominados Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária (LFDAs). Tais laboratórios são responsáveis pelo cumprimento do Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes (PNCRC/Animal), mediante a análise de amostras de inspeção federal de matrizes de origem animal (BRASIL, 2023; MAURICIO; LINS; ALVARENGA, 2009).

Mesmo com atualizações contínuas no escopo de métodos analíticos das substâncias farmacologicamente ativas a serem monitoradas, considerando o resultado divulgado dos últimos dez anos (2012-2021), observamos que o histórico de não conformidades do PNCRC para matriz bovina mostra-se abaixo de 1 %, sendo o menor índice observado em 2012 e o maior em 2014, com 0,14 e 0,75 % de não conformidade, nesta ordem (BRASIL, 2023). Esta informação é extremamente útil porque, conforme relatado por Martins *et al.* (2014), entendemos que os métodos de triagem são uma estratégia relevante para laboratórios de análises de rotina, dada a expectativa prévia de não conformidade de algumas amostras.

Sendo assim, relatamos, pela primeira vez, a otimização e validação de dois métodos analíticos viáveis do ponto de vista econômico-ambiental para fins de triagem (*screening*), baseado em resultados qualitativos, envolvendo diferentes abordagens de preparo de amostras do processo, voltados ao emprego da técnica de espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), visando a detecção da presença de resíduos de medicamentos veterinários em músculo bovino. Tais métodos abrangem as substâncias monitoradas no PNCRC, incluindo aquelas para frangos de corte e suínos, além da prospecção de antimicrobianos registrados e disponíveis no mercado veterinário no Brasil e ainda não monitorados no programa oficial de inspeção em nenhuma espécie. Isso nos leva a acreditar que este é certamente um caminho promissor, pois reflete o cenário brasileiro, condizente com as práticas pecuárias do país.

Destacamos que a tecnologia Q-Orbitrap é oportuna para a finalidade pretendida do método analítico, pois possui características importantes tais como: alta velocidade de aquisição de dados, alta sensibilidade, alta precisão e resolução de massa (KAUFMANN, 2012), além de possibilitar muitas outras potenciais funções no campo da química analítica moderna, como uma análise retrospectiva de vigilância (KAUFMANN *et al.*, 2023). Dessa forma, tal instrumento superou deficiências importantes a outros espectrômetros de massa, mas tem sido pouco explorado nos LFDA's até o momento, mesmo sabendo que estes benefícios superam algumas desvantagens dos métodos quantitativos e confirmatórios oficiais aplicados na análise de rotina desses laboratórios, baseados em cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada a espectrometria de massas sequencial (UHPLC-MS/MS). Apesar de combinarem alta sensibilidade e seletividade, o que atende aos requisitos regulatórios, grande parte destes métodos são direcionados a um número relativamente restrito de analitos, classes e grupos farmacológicos, com foco, na maioria dos casos, naqueles regulamentados (PASTORE

et al., 2022; SILVA *et al.*, 2017). Assim, para que se alcance um escopo analítico mais abrangente, são necessários diferentes métodos. Desse modo, o uso de HRMS é, sem dúvida, uma ferramenta poderosa, não somente para assegurar a implementação da legislação, mas também para um uso mais refinado das análises de resíduos de medicamentos veterinários no Brasil.

Por fim, nas seções a seguir são apresentadas as revisões de literatura discutidas na perspectiva dos autores, divididas em: i) importância nutricional da carne bovina, ii) aspectos econômicos da pecuária no Brasil, iii) mercado dos medicamentos veterinários, iv) impactos da presença de resíduos de tais medicamentos em alimentos de origem animal, com enfoque no estado atual da legislação e resistência antimicrobiana aos produtos de origem animal brasileiros - um campo ainda em desenvolvimento, v) segurança dos alimentos, análise destes resíduos e validação analítica, vi) visão geral dos métodos multiclasse de medicamentos veterinários nos últimos cinco anos em tecido muscular bovino, incluindo o preparo de amostras e técnicas de detecção/modo de ionização e vii) do programa brasileiro de resíduos e contaminantes.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Otimizar e validar dois métodos qualitativos para detecção simultânea de multigrupos de resíduos de medicamentos veterinários e aditivos melhoradores de desempenho em músculo bovino, empregando a cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC) acoplada à espectrometria de massas Q-Orbitrap, como técnica analítica, abrangendo os analitos analisados pelos programas nacionais e oficiais de monitoramento de resíduos em alimentos de origem animal, à exceção dos anabolizantes, além de visar a prospecção de antimicrobianos registrados no país, mas ainda não regulamentados.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir os princípios ativos de interesse, dentre aqueles que integravam o escopo do subprograma de monitoramento do PNCRC em 2019 (BRASIL, 2019), bem como outros compostos com potencial impacto na saúde pública, evidenciados no estudo minucioso desenvolvido por Paula (2017).
- Comparar dois diferentes procedimentos de extração e *clean-up* em ensaios com amostras brancas de músculo bovino, adicionadas de soluções padrão dos analitos de interesse, a partir dos seguintes critérios: alcance da cobertura de analitos, variedade de grupos, sensibilidade, seletividade/especificidade e capacidade de detecção (CC β) que atendam a legislação nacional e internacional, quando houver.
- Selecionar as condições instrumentais no UHPLC-Q-Orbitrap em análises com soluções padrões dos analitos de estudo.
- Validar os métodos propostos otimizados em músculo bovino, mediante abordagem *screening* qualitativa, de acordo com os seguintes parâmetros de desempenho: seletividade/especificidade e capacidade de detecção (CC β).

- Gerar, por meio de ações de pesquisa, dois procedimentos de triagem versáteis, capazes de oferecer redução de custos em relação aos métodos atualmente empregados, com uma abordagem promissora, que fortaleça a segurança química e a qualidade da carne, com foco primordial na inovação, além do atendimento à demandas futuras do sistema oficial de defesa, bem como de outros laboratórios que se interessem por tais métodos.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 CARNE BOVINA

3.1.1 Definição e classificação

Existem várias definições para o termo “carne”, sendo algumas mais abrangentes, como a da Associação Americana de Ciência da Carne (do inglês, *American Meat Science Association* – AMSA), que descreve este alimento como o “músculo esquelético e seus tecidos associados derivados de mamíferos, aves, répteis, anfíbios e aquáticos colhidos para consumo humano...Miudezas comestíveis constituídas por órgãos e tecidos musculares não esqueléticos também são consideradas carne” (SEMAN *et al.*, 2018); e outras mais restritivas, tal qual a descrita no Regulamento de Inspeção Industrial e Sanitária de Produtos de Origem Animal (RIISPOA) do Ministério da Agricultura e Pecuária (MAPA), que assim dispõe em seu artigo 276: “são as massas musculares e os demais tecidos que as acompanham, incluída ou não a base óssea correspondente, procedentes das diferentes espécies animais, julgadas aptas para o consumo pela inspeção veterinária oficial” (BRASIL, 2020).

Em relação a sua classificação, pode ser dividida em branca, vermelha ou processada. A título de exemplificação, a primeira engloba frango, peru e pescados (LINSEISEN, 2002). Já a carne vermelha abrange bovinos, cabras, ovelhas, patos, suínos, dentre outras. Por último, a carne processada inclui aquelas preservadas por salga, cura e/ou defumação; como por exemplo, presunto, bacon, salsicha e salame (LINSEISEN, 2002; LARSSON; ORSINI, 2014). A literatura científica, ainda que de forma controvertida (OOSTINDJER *et al.*, 2014; KEETON; DIKEMAN, 2017), diferencia a carne vermelha da branca em razão do seu maior teor de mioglobina e ferro heme do que esta última (SCHWARTZ; ELLEFSON, 1985; DEMEYER *et al.*, 2016).

3.1.2 Histórico

A alimentação é considerada uma das ações mais relevantes para o homem, principalmente na sua evolução (SMIL, 2013; LEROY; PRAET, 2015), pois em uma visão

ampliada, além dos seus notórios aspectos nutricionais, está relacionada a diversas outras dinâmicas da vida social, tais quais: questões econômicas, políticas, culturais e até mesmo psicológicas (PROENÇA, 2010). Desta maneira, está intimamente vinculada à identidade e herança cultural humana (BELLASCO, 2008).

Neste aspecto, as carnes assumiram um papel de protagonismo (LEROY *et al.*, 2018), com destaque para a carne vermelha (FIDES, 1991), na maioria das refeições (TEICHMANN, 2009) e composição dos cardápios (PILCHER, 2017), principalmente em ocasiões públicas (WOORTMANN, 1978), especiais (SELESHE; JO; LEE, 2014) ou também em razão da sua tradição gastronômica, bem como da sua identidade cultural (GRAÇA; CALHEIROS; OLIVEIRA, 2014). Destaca-se, ainda, a relação entre o seu consumo e as razões religiosas (SELESHE; JO; LEE, 2014), considerando que a sua ingestão está atrelada às respostas emocionais para além dos demais alimentos (SMET; VOSSSEN, 2016). É importante ressaltar que essa valorização da carne antecede os estudos do seu valor nutricional, vinculando-se a ideia de força por ela fornecida, bem como pela distinção social ao consumi-la (RIBEIRO; CORÇÃO, 2013). Em resumo, o consumo da carne é justificado por muitos por ser um ato “natural, necessário, normal e agradável” (HOPWOOD; BLEUDORN, 2019).

No Brasil, o consumo de carne tem origem anterior à colonização europeia, uma vez que caça constituía a mais importante fonte de alimentação entre os povos indígenas, representando um dos principais componentes de sua dieta. Tal hábito foi potencializado pela criação de animais, principalmente a pecuária para abate de gado, ferramenta trazida pelos colonizadores europeus com o intuito de prover alimentação suficiente para a população em crescimento (RIBEIRO; CORÇÃO, 2013). O início da pecuária no país remonta ao ano de 1532, oportunidade em que desembarcados 32 bovinos de origem europeia (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA, 2023). No entanto, tal cultura não abrangia indistintamente os indivíduos, visto que o consumo de carne se vinculava a estratos sociais mais elevados, em razão do seu acesso restrito, padrão este elevado a partir de 1808, data da chegada da família real portuguesa, situação que reforçou os hábitos da vida europeia (RIBEIRO; CORÇÃO, 2013).

Mesmo após três séculos deste marco (1532), tal atividade continuou basicamente inerte, panorama modificado apenas no final do século XIX, em razão da decadência do café e da abolição da escravatura, momento em que a pecuária cresceu do Sul ao Nordeste, principalmente nas proximidades das grandes áreas consumidoras

(EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA, 2023). Nos dias atuais, os seis itens mais consumidos, que representam a base da alimentação dos brasileiros, são o arroz, feijão, café, pães, hortaliças e carne bovina (RODRIGUES *et al.*, 2021).

Os animais taurinos oriundos da Península Ibérica, após sua adaptação no Brasil, originaram as raças “crioulas” ou “taurinas localmente adaptadas”. Já os zebuínos, da Índia, aqui chegaram apenas no decorrer do século XIX. Sendo assim, até a década de 1970, os mestiços de zebuínos e das raças crioulas representavam a maioria do rebanho brasileiro (EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA, 2023).

Quanto à evolução da espécie humana, a carne atuou de maneira essencial nesse processo (SHIPMAN; WALKER, 1989), principalmente no aspecto cerebral e intelectual (MILTON, 2003; PEREIRA; VICENTE, 2013; GUPTA, 2016; MANN, 2018), ao ser incorporada como fonte de alimentação do homem há, em torno, de 2,6 milhões de anos (POBINER, 2013), fornecendo nicotinamida (vitamina B3), triptofano (WILLIAMS; DUNBAR, 2014) e creatina (WILLIAMS, 2007; ALLEN, 2012). O desenvolvimento do trato gastrointestinal humano, das características do crânio e dentárias, do tamanho, complexidade e funções do cérebro, bem como da sua própria postura, pode ser atrelado ao consumo regular deste alimento (AIELLO; WHEELER, 1995; MAN, 2007; PEREIRA; VICENTE, 2013; LEROY; COFNAS, 2020).

A descoberta de um caçador neolítico congelado, Eis Mann, nos Alpes italianos, morto por volta de 5.000 anos, comprova a ingestão de carne proveniente de animais selvagens na suas últimas alimentações – análise obtida por meio da recombinação de DNA do material extraído do seu trato gastrintestinal (íleo e cólon), oportunidade na qual restou evidenciada que a sua penúltima refeição era composta, dentre outros alimentos, por carne de íbex (*Capra ibex*), enquanto a última continha carne de cervo (*Cervus elaphus*) e, provavelmente, cereais (ROLLO *et al.*, 2002).

Portanto, o consumo e as práticas concernentes à obtenção da carne, tal qual o surgimento da caça, por exemplo, impactaram nas relações intracomunitárias humanas (JONES, 2008; POLLAN, 2013), bem como no sistema evolutivo social, modulando o comportamento nutritivo contemporâneo (LEROY; PRAET, 2015).

3.1.3 Importância nutricional

A manutenção de uma dieta saudável, que além de equilibrar a ingestão e o gasto de energia, proporciona o consumo adequado de macronutrientes - proteínas, gorduras e carboidratos, inclusive fibras alimentares; e micronutrientes - vitaminas e minerais, é fundamental ao combate da desnutrição e de enfermidades como diabetes, derrame, câncer e doenças cardíacas. É importante destacar que uma dieta equilibrada vislumbra o atendimento das especificidades dos indivíduos, de acordo com o sexo, idade, bem como o seu contexto social e cultural (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

Para tanto, os macronutrientes (carboidratos, proteínas e gorduras) são indispensáveis em maiores quantidades (em gramas), representando a maior fonte energética, bem como de volume nestas dietas (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021). E, neste aspecto, os alimentos de origem animal fornecem 39 % da proteína e 18 % das calorias consumidas mundialmente, ainda que não distribuídas de maneira equitativa (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018a).

Estima-se que o tecido muscular seja composto de aproximadamente 72 % de água, 21 % de compostos nitrogenados, montante este preponderantemente formado por proteínas, 5 % de lipídios, 1 % de carboidratos (especialmente uma quantidade bem reduzida de glicogênio antemortem, a qual origina em ácido láctico no pós-mortem) e 1 % de cinzas, percentual formado majoritariamente por minerais potássio, fósforo, sódio, cloro, magnésio, cálcio e ferro (KAUFFMAN, 2012). É importante destacar, ainda, que as proteínas são o principal constituinte da carne, atrás apenas da água, teor este que é constante na totalidade de tipos de músculo e espécie animal, variando apenas em relação à quantia de lipídios intramusculares. O perfil de aminoácidos também é semelhante em todos os músculos, à exceção daqueles com elevadas proporções de tecido conjuntivo (CULIOLI; BERR; MOUROT, 2003).

As propriedades sensoriais, sabor e textura próprios são elementos responsáveis pela destacada apreciação da carne (ISSANCHOU, 1996; GRUNERT; BREDAHL; BRUNSØ, 2004; PÉREZ-PALACIOS *et al.*, 2019). Aquela proveniente do músculo animal é reconhecida como o alimento mais nutritivo (ROZIN *et al.*, 2012), pois, além de fornecer energia, oferece elevado teor de proteínas, minerais indispensáveis para a dieta humana, como ferro, fósforo, selênio e zinco, e também as vitaminas do complexo B. Se soma a isso, sua contribuição química quanto ao fornecimento de ácidos graxos monoinsaturados e poli-insaturados (MCAFEE *et al.*, 2010; BOHRER, 2017).

A dieta abaixo do ideal foi estimada como a maior causa mundial de mortalidade em 2017, levando em consideração, inclusive, o tabagismo (AFSHIN *et al.*,

2019). No mesmo ano, estimou-se que no mínimo 1,5 bilhão de pessoas apresentaram deficiências de micronutrientes (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018a). Cabe destacar a elevação global dos índices de desnutrição, que afetou em torno de 768 milhões de indivíduos em 2020, um aumento cinco vezes superior ao crescimento da taxa de desnutrição nos últimos 20 anos (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021). Por isso, o acesso à carne e, conseqüentemente, ao seu poder nutricional muito diversificado, por meio de uma dieta balanceada (PEREIRA; VICENTE, 2013), atua na redução dos índices associados à desnutrição e à saúde dos indivíduos (PENIDO; ISAAC; PENIDO, 2020).

Essa constatação adquire contornos mais preocupantes ao considerarmos que o acesso à alimentação adequada é um direito humano básico e universal, como preceitua o artigo 25 da Declaração Universal dos Direitos Humanos (UNITED NATIONS GENERAL ASSEMBLY, 1948), e um direito social constitucional brasileiro, de acordo com o artigo 6º da Constituição Federal de 1988 (BRASIL, 1988).

Na Tabela 1 são apresentados os dados comparativos das composições nutricionais aproximadas de carne bovina crua a partir da análise de diferentes bases de dados, sendo as três primeiras representativas das dietas brasileiras e a última da dieta americana. Nesta revisão, nos limitamos a revisar o seu conteúdo energético, proteínas, ferro, selênio, vitamina B₁₂, zinco, focando nossa discussão nos seus potenciais papéis positivos associados à promoção da saúde.

Tabela 1 – Composição nutricional aproximada por 100 g de carne bovina encontradas em diferentes bancos de dados

Componente (por 100g)	TACO (2011)^a	TBCA-USP (2020)^b	IBGE (2011)^c	USDA (2022)^d
Umidade (%)	72,4	72,3	*	73,7
Energia (kcal)	142	137	242,00	122
Energia (kJ)	592	576	*	512
Proteína (g)	21,6	20,7	24,22	23,4
Lípídeos (g)	5,5	6,06	15,42	2,48
Colesterol (mg)	51	50,9	75,00	62
Carboidrato (g)	0,0	0,0	*	0,0
Fibra alimentar (g)	NA	0,00	*	*
Cinzas (g)	1,0	0,96	*	1,08
Minerais				
Cálcio (mg)	4	3,64	8,00	13
Magnésio (mg)	17	17,5	20,00	11,4
Manganês (mg)	Tr	Tr	0,00	0,002
Fósforo (mg)	162	162	196,00	222
Ferro (mg)	1,9	1,86	2,81	1,37
Sódio (mg)	66	66,1	67,00	50

Componente (por 100g)	TACO (2011)^a	TBCA-USP (2020)^b	IBGE (2011)^c	USDA (2022)^d
Adição de sódio (mg)	*	*	333,00	*
Potássio (mg)	296	295	337,00	312
Cobre (mg)	0,05	0,05	0,09	0,035
Zinco (mg)	3,7	3,65	5,71	3,38
Selênio (µg)	*	2,24	28,30	22,2
Vitaminas				
Retinol (µg)	2	*	*	*
Vitamina A - RE (µg)	2	1,91	*	*
Vitamina A - RAE (µg)	2	1,91	*	*
Calciferol - Vitamina D (µg)	*	0,00	0,70	*
Alfa tocoferol - Vitamina E (mg)	*	0,84	0,14	*
Tiamina - Vitamina B1 (mg)	0,09	0,09	0,08	*
Riboflavina - Vitamina B2 (mg)	0,19	0,19	0,23	0,185
Piridoxina - Vitamina B6 (mg)	0,04	*	0,26	0,638
Niacina - Vitamina B3 (mg)	2,79	2,79	3,21	6,58
Equivalente de niacina - Vitamina B3	*	*	7,57	*
Vitamina B6 (mg)	*	0,04	*	*
Cobalamina - Vitamina B12 (µg)	*	1,65	2,83	2,06
Vitamina C (mg)	*	0,00	*	*
Equivalente dietético de folato (µg)	*	NA	9,00	*
Sal de adição (g)	*	0,00	*	*
Açúcar de adição (g)	*	0,00	*	*
Ácidos graxos				
Ácidos graxos saturados (g)	2,2	2,20	5,74	0,953
Ácidos graxos monoinsaturados (g)	2,6	2,60	7,00	0,951
Ácidos graxos polinsaturados (g)	0,1	0,10	0,61	0,192
Ácidos graxos trans (g)	*	0,10	0,68	0,129
Saturados total				
10:0 (g)	*	*	*	0,003
12:0 (g)	*	*	*	0,002
14:0 (g)	0,12	*	*	0,062
15:0 (g)	*	*	*	0,011
16:0 (g)	1,27	*	*	0,546
17:0 (g)	*	*	*	0,027
18:0 (g)	0,71	*	*	0,297
20:0 (g)	0,01	*	*	0,002
22:0 (g)	0,01	*	*	*
24:0 (g)	*	*	*	0,003
Monoinsaturados total				
14:1 c (g)	*	*	*	0,018
16:1 (g)	0,21	*	*	0,072
17:1 (g)	*	*	*	0,021
18:1 (g)	2,35	*	*	0,833
20:1 (g)	0,01	*	*	0,007
Polinsaturados total				

Componente (por 100g)	TACO (2011) ^a	TBCA-USP (2020) ^b	IBGE (2011) ^c	USDA (2022) ^d
18:2 n-6 - Linoléico (g)	0,07	*	0,42	0,113
18:3 n-3 - Linolênico (g)	0,01	*	0,16	0,005
20:4 (g)	0,01	*	*	0,032
18:1t (g)	0,08	*	*	0,11
18:2t (g)	0,02	*	*	0,011

^aNúmero do alimento: 372. Descrição da referência: carne, bovina, músculo, sem gordura, cru (NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO, 2011).

^bCódigo: C0072F. Descrição da referência: carne, boi, músculo, sem gordura, cru, *Bos taurus* (REDE BRASILEIRA DE DADOS DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS, 2020).

^cCódigo do alimento: 7109101. Descrição da preparação: carne bovina, cru(a). Descrição da referência: Steak - beef, chuck eye, no visible fat eaten, stewed or boiled, no fat or salt added (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011).

^dFDC ID: 746760. Descrição da referência: Beef, round, eye of round roast, boneless, separable lean only, trimmed to 0" fat, select, raw (FOODDATA CENTRAL, 2019a).

Abreviações: g: grama; µg: micrograma; kcal: kilocaloria; kJ: kilojoule; mg: miligrama; NA: não aplicável; Tr: traço; RAE: equivalente de atividade de retinol; RE: equivalente de retinol,

*Não analisado ou não relatado

Em relação ao conteúdo energético, apresentado em calorias (quilocalorias por grama ou quilojoules por quilograma), tanto a tabela fornecida pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA) (FOODDATA CENTRAL, 2019a), quanto a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos TBCA-USP (REDE BRASILEIRA DE DADOS DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS, 2020) e a Tabela Brasileira de Composição de Alimentos – TACO (NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO, 2011) demonstraram teores energético próximos entre si, com uma média aritmética de 140 kcal por 100 g de músculo, variando de 122 a 142 kcal. Já a Tabela de Composição Nutricional dos Alimentos Consumidos no Brasil, do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011), apresenta um quantitativo de energia superior na dieta por unidade de peso ao dos grupos mencionados anteriormente, ofertando cerca de 242 kcal/100 g de carne, para a carne bovina. Cabe destacar que o ganho de energia bastante é indissociável ao crescimento e desenvolvimento do corpo, além da manutenção de uma boa saúde (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021).

Para além da contribuição energética (SARMADI; ISMAIL, 2010; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011), o elevado teor de proteínas, principal constituinte do tecido muscular, em termos de qualidade e quantidade, atua de maneira muito atraente nos produtos cárneos, principalmente nos aspectos sensoriais, nutricionais e tecnológicos (LAWRIE, 1998). Ainda, tem recebido atenção da comunidade científica, pois é o macronutriente da dieta que promove os maiores efeitos na saciedade em humanos do que quantidades equivalentes de energia de carboidratos

ou gorduras (MORELL; FISZMAN, 2017). De acordo com a Tabela 1, 100 g de carne bovina fornecem de 20,7 a 24,2 g de proteína. Segundo a RDC nº 54 de 2012 (BRASIL, 2012), um alimento é considerado fonte de proteína quando apresenta no mínimo 6 g por porção; já quando possui 12 g ou mais em 100 g de pratos elaborados conforme o caso ou por porção, é reputado como rico desse macronutriente. É importante ressaltar que a porção para as preparações de carnes temperadas, defumadas, cozidas ou não, consoante a RDC nº 359 de 2003, é de 100 g (BRASIL, 2003). Dessa forma, as carnes são consideradas alimentos ricos em proteínas nas quatro tabelas nutricionais analisadas, representando em torno de 45 % da ingestão diária recomendada (IDR) para adultos (50 g/dia) por porção de 100 g (BRASIL, 2005).

Ainda, a proteína da carne proporciona altos escores de digestibilidade (PEREIRA; VICENTE, 2013), conforme a medida extraída do escore químico de aminoácidos corrigido pela digestibilidade protéica (do inglês, *Protein digestibility-corrected amino acid score – PDCAAS*), que especifica a qualidade da proteína. Este escore parte do limite máximo de digestibilidade considerado 1,00 para as proteínas da clara de ovo e caseína. Nessa avaliação, é atribuída à carne o valor de 0,92. Já o grão de bico, que apresenta grande relevância nas dietas vegetarianas quanto ao fornecimento de proteínas, recebeu o valor de 0,71 (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 1991).

Os aminoácidos podem ser definidos como substâncias orgânicas com um grupo amino e outro carboxila ligados a um átomo de carbono (KELLY; PEARCE, 2020; WU, 2009). Todos os referidos compostos possuem carbono assimétrico e apresentam atividade óptica, exceto a glicina. As variações das cadeias laterais nos aminoácidos acarretam propriedades e funções bioquímicas notadamente diferentes (WU, 2009). Diferentes revisões na literatura relatam que, além de precursores primários na síntese de energia e proteínas, os aminoácidos atuam na geração de energia, estimulando a síntese de DNA e RNA (RAIZEL; TIRAPEGUI, 2018; WU, 2009; KELLY; PEARCE, 2020), a imunidade (CRUZAT *et al.*, 2018), bem como a manutenção da homeostase redox celular (VUČETIĆ *et al.*, 2017; HOSIOS; HEIDEN, 2018).

Assim, a carne bovina é considerada para a dieta humana um recurso equilibrado de aminoácidos em relação a composição e proporção de seus aminoácidos, apresentando ainda uma proporção adequada de arginina (1,46 g/100 g), além dos nove aminoácidos essenciais (SCHÖNFELDT; HALL, 2012; TOME, 2012), isto é: 0,866 g de fenilalanina; 0,771 g de histidina; 1,001 g de isoleucina; 1,842 g de leucina; 2,029 g de

lisina; 0,594 g de metionina; 0,994 g de treonina; 0,231 g de triptofano e 1,063 g de valina/100 g (FOODDATA CENTRAL, 2019b), atendendo de forma relevante as necessidades de aminoácidos em todas as faixas etárias, de acordo com o Relatório Técnico Série 935 da OMS (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Tais aminoácidos são imprescindíveis para o crescimento e manutenção dos tecidos (KORHONEN *et al.*, 1998; CHARDIGNY; WALRAND, 2016) e não estão presentes em sua totalidade (nove aminoácidos) nos alimentos de origem vegetal, por exemplo, proteínas vegetais, no geral, apresentam deficiência naqueles aminoácidos constituídos por enxofre, tal como a metionina e o triptofano (ARRUTIA *et al.*, 2020). Todavia, o valor nutricional de determinado alimento está atrelado não somente ao seu conteúdo elementar, como também à sua biodisponibilidade (HURRELL; EGLI, 2010; SCHONFELDT; PRETORIUS; HALL, 2015). Mesmo quando presentes em vegetais, estes aminoácidos possuem uma baixa biodisponibilidade (ESTÉVES, 2011). Além disso, proteínas presentes em alguns cereais, como as prolaminas em cevada, centeio e trigo, podem apresentar compostos antinutricionais e desencadear toxicidade celíaca (HENCHION *et al.*, 2017). Em 2022, o grupo de Campanella, ao verificar a viabilidade do uso de proteínas de análogos de carne, produzidos a partir de trigo e soja, como fonte proteica precípua na dieta humana, relatou pela primeira vez que, se comparadas às proteínas da carne, apresentaram uma absorção celular menor. Em acréscimo, a partir da análise do quantitativo de proteína, além da composição de aminoácidos dos permeados, observou-se uma prevalência dos aminoácidos essenciais e não essenciais no peito de frango, quando comparado ao análogo de carne (CHEN *et al.*, 2022).

Em um estudo pioneiro publicado por Hajihashemi *et al.* (2022) avaliou em uma amostra representativa de adultos iranianos a relação dos distintos parâmetros de qualidade de macronutrientes, sintomas de depressão e ansiedade, bem como a qualidade de vida. Os resultados evidenciaram a associação entre um maior índice de qualidade de proteína (PQI) e redução do risco de depressão, o que pode ser justificado pelo fato da proteína e, conseqüentemente, seus aminoácidos serem imprescindíveis para a síntese de neurotransmissores e conseqüente função adequada do sistema nervoso. Pode-se citar, como exemplo, a serotonina, o triptofano e a tirosina. Dessa forma, deve ser vista com prioridade nos sistemas de saúde a adoção de medidas preventivas que incluam modificações na dieta.

Recentemente, Gil *et al.* (2023) avaliaram 80 pacientes internados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que tiveram COVID-19 e constataram acentuada perda de massa muscular esquelética resultante da hospitalização que não foi possível ser revertida. Observaram também uma ligação entre maior perda de massa magra e maior índice de sequelas pós-agudas da infecção por SARS-CoV-2, além de custos totais relacionados à saúde superiores no intervalo de dois a seis meses após a alta. Isso porque a infecção e a cascata de inflamações dela oriunda levaram a alterações metabólicas danosas aos músculos, acarretando sintomas persistentes, como fadiga e dores. Este resultado vai ao encontro dos dados descritos anteriormente por Andrade-Júnior *et al.* (2021). Assim, especulamos que a atividade física associada a estratégias nutricionais que visem aumentar a oferta de proteína, como uma maior ingestão de carne, é uma estratégia interessante para reverter essa condição indesejável provocada por esta doença.

Após a administração oral, os peptídeos biologicamente ativos oriundos das proteínas da carne (VERCRUYSSSE; VAN CAMP; SMAGGHE, 2005; XING *et al.*, 2019), tais como a arserina (LI; YU, 2015) e a carnosina (WILLIAMS, 2007; LI; YU, 2015), não somente incorporam valor na indústria de alimentos, mas também estão relacionados ao bem-estar e à diminuição do risco de doenças (ZHANG *et al.*, 2010; AHHMED; MUGURUMA, 2010), à exemplo de sua atividade anti-hipertensiva atribuída a inibição da enzima conversora de angiotensina I (ECA) (DI BERNARDINI *et al.*, 2012; FU; YOUNG; THERKILDTSEN, 2017).

Diante de todos os efeitos benéficos aqui apresentados, o consumo de carnes pode propiciar ao ser humano o atendimento dos seus requisitos fisiológicos, sobretudo em grupos populacionais específicos, ao manter a massa muscular saudável em idosos e combater e prevenir a sarcopenia, termo oriundo das palavras grega *sarx* que significa “carne” e *penia*, “perda” (PHILLIPS, 2012; LAYMAN, 2014; GIACALONE *et al.*, 2016; PEREIRA *et al.*, 2022; ZHANG; YU; WANG, 2020; ROSENBERG 1997), bem como controlar a obesidade e o índice de açúcar no sangue (BIESALSKI, 2005; LAYMAN, 2014). Conforme descoberto por Hayashi *et al.* (2020) em um estudo envolvendo 157 idosos brasileiros pré-frágeis e frágeis, no balanço proteico, para além da ingestão total de proteínas, é indispensável considerar a sua distribuição por dose de refeição ao longo do dia. Ou seja, da mesma maneira que a quantidade global diária ingerida, o número de refeições com o quantitativo igual ou superior a 20 g ou 30 g de proteína foram correlacionadas a uma maior massa total e apendicular, além de uma área superior de

secção transversa do músculo vasto lateral. Gaspareto *et al.* (2023), ao avaliarem a ingestão proteica em relação a quantidade consumida, fontes e distribuição das refeições em 295 idosos de um município do sudeste brasileiro, verificaram que as proteínas de origem animal foram aquelas que prevaleceram, o que pode ser justificado pelos hábitos alimentares e culturais do país, além do vasto tamanho territorial destinado a pecuária, o que propicia o melhor acesso à carne bovina, bem como outros alimentos de origem animal. Neste caso, o almoço (refeição caracterizada por conter os grupos das carnes e leguminosas e do subgrupo arroz e outros grãos) foi responsável pelo maior aporte diário de proteína. Por outro lado, o café da manhã foi a menor. Já no que diz respeito aos alimentos responsáveis por uma maior contribuição para a ingestão diária de proteínas, o primeiro lugar, com 21,8 %, foi alcançado pela carne vermelha, seguida pela carne branca (principalmente frango) e os laticínios (leite, queijo e iogurte), com 18,4 e 18,6 % do consumo total, respectivamente.

Em acréscimo, Sene *et al.* (2021) relataram que a alimentação hipoproteica na gestação de ratos pode resultar na insuficiência renal nos fetos. Já em humanos, Hulett *et al.* (2014), por meio de um estudo de intervenção alimentar controlado e randomizado em 360 crianças em idade escolar do Quênia, concluíram que a carne e o leite causaram melhorias significativas no desempenho acadêmico. Além disso, uma pesquisa clínica randomizada desenvolvido por Itkonen *et al.* (2020) concluiu que a substituição parcial de proteínas de origem animal por aquelas vegetais no período de 12 semanas elevou os marcadores de reabsorção e formação óssea em adultos saudáveis, demonstrando um potencial dano à saúde óssea. Tal conclusão pode ser justificada pela menor ingestão de vitamina D e cálcio, que acarretou uma renovação óssea acelerada. Muito recentemente, O'Keefe *et al.* (2022), por meio de uma revisão abrangente, relataram associação entre dietas veganas/vegetarianas e os potenciais benefícios e perigos à saúde humana ao se extirpar ou restringir o consumo de alimentos de origem animal. Tong *et al.* (2020) também demonstraram em um estudo prospectivo que veganos e vegetarianos são mais propensos a fraturas ósseas do que carnívoros, creditando tal achado ao baixo consumo de cálcio e proteína por esses indivíduos. Por sua vez, Zhang *et al.* (2021), ao avaliarem 493.888 participantes em um acompanhamento médio de oito anos, sugeriram que o consumo diário de 50 g de carne vermelha não processada poderia reduzir o risco de demência. Por fim, Branco *et al.* (2021), em um estudo transversal, observaram que o consumo por mulheres em uma ou mais refeições de pelo menos 20 g de proteína poderia estar relacionado a uma maior

possibilidade de apresentar massa muscular adequada, em especial nas mulheres pós menopausa.

A partir da análise da Tabela 1, constatamos que a carne bovina possui um quantitativo relevante de ferro (1,37 a 2,81 mg/100 g). Considerando que os valores dietéticos de IDR deste micronutriente para crianças de 1 a 6 anos é 6 mg/dia; para adultos é de 14 mg/dia e para gestantes 27 mg/dia (BRASIL, 2005), os quantitativos presentes na carne bovina podem propiciar o atingimento do seu aporte adequado para a dieta destes indivíduos.

O ferro alimentar possui duas diferentes formas: não-heme e heme (MONSEN, 1988). Esta última é oriunda da hemoglobina e da mioglobina, ou seja, presente somente nos alimentos de origem animal (PEREIRA; VICENTE, 2013), por exemplo, carnes vermelhas, peixes e aves (MONSEN; BALINTFY, 1982). Já o ferro não heme é proveniente de fontes vegetais e laticínios (PEREIRA; VICENTE, 2013) e contém potenciais inibidores de absorção de ferro (HURRELL; EGLI, 2010), como o fitato (KUMAR *et al.*, 2010), além de compostos fenólicos, tais quais as flavanas polimerizadas (PETRY *et al.*, 2010). Diferentemente do ferro heme que é altamente biodisponível (ROOKE; FLOCKHART; SPARKS, 2010), isto é, apresenta uma proporção de 15 % a 35 % (MONSEN, 1988; CARPENTER; MAHONEY, 1992), o ferro não heme possui uma biodisponibilidade de 2-20 % (MONSEN *et al.*, 1978; MONSEN, 1988; CARPENTER; MAHONEY, 1992).

Diante da análise da composição nutricional da cesta básica brasileira, verificamos que a carne, o feijão e o pão francês (farinha de trigo fortificada), nesta ordem, são os maiores fornecedores de ferro (PASSOS; BERNARDI; MENDES, 2014), cuja ingestão equilibrada exerce um papel-chave na saúde humana, uma vez que é um mineral indispensável na molécula de hemoglobina e consequente produção de hemácias (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Por outro lado, a sua deficiência pode ocasionar distúrbios nutricionais com elevada incidência mundial (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015, 2021), impactos funcionais e consequentes implicações econômicas (HORTON; ROSS, 2003; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014). Neste aspecto, no ano de 2011, a anemia ferropriva atingiu 496 milhões de mulheres não grávidas e 32,4 milhões de mulheres grávidas, bem como 273 milhões de crianças (STEVENSON *et al.*, 2013). Já no Brasil, os dados da última Pesquisa Nacional de Demografia Saúde da Criança e da Mulher mostram a presença desta anemia em 20,9 % das crianças e 29,4 % das mulheres em idade reprodutiva não grávidas (BRASIL,

2006). Além disso, uma série de comprometimentos são relatados em funções biológicas, como o subdesenvolvimento cognitivo, motor e socioemocional infantil (LOZOFF; GEORGIEFF, 2006). Em acréscimo, a deficiência durante a gravidez no período do desenvolvimento cerebral é relacionada à mielinização neural auditiva anormal em bebês nascidos a partir de 35 semanas (AMIN; ORLANDO; WANG, 2013).

Em relação ao selênio, na Tabela 1 observamos as quantidades de 2,24 a 28,30 µg/100 g. Nos termos da RDC nº 54 de 2012, um alimento pode ser apontado como fonte de mineral ou vitamina quando fornece montante superior a 15 % da IDR por porção; pode ainda ser tratado como rico quando proporciona ao menos 30 % do referido mineral ou vitamina (BRASIL, 2012). Neste aspecto, considerando a necessidade diária de 34 µg/dia de selênio para adultos (BRASIL, 2005), bem como as tabelas nutricionais IBGE (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2011) e USDA (FOODDATA CENTRAL, 2019a), 100 g de carne bovina apresentam boa contribuição nutricional ao fornecer um quantitativo para além dos 30 % da IDR/100 g e, portanto, é considerado rico do oligoelemento em destaque (BRASIL, 2012).

É bem documentado que os impactos positivos do selênio em diferentes processos biológicos são realizados por meio das selenoproteínas (KRYUKOV *et al.*, 2003). Ainda que o selênio apresente uma estreita janela terapêutica, ele pode ser englobado em no mínimo 25 selenoproteínas humanas específicas determinadas geneticamente, o que é indispensável para exercer os processos enzimáticos, bem como funções biológicas (GROMER *et al.*, 2005), dentre os quais podemos citar a glutathione peroxidase, tireodoxina redutase e a iodo desiose. A primeira age contra a peroxidação lipídica e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio. Já a segunda é vinculada ao estado redox do núcleo e a última atua no metabolismo do hormônio tireoidiano (THOMSON, 2004; COMBS JR, 2001; GROMER *et al.*, 2005; TAPIERO; TOWNSEND; TEW, 2003; BURK; LEVANDER, 1999; HOLBEN; SMITH, 1999; DUNTAS, 2015; KÖHRLE, 2013; BROWN; ARTHUR, 2001). Ainda, podemos destacar seu precípuo papel na fertilidade (MISTRY *et al.*, 2012); no regular funcionamento do sistema imunológico (ARTHUR; MCKENZIE; BECKETT, 2003); além do seu caráter antioxidante e anticarcinogênico. Ainda, parece provável que o selênio seja correlacionado a um certo efeito positivo relacionado a prevenção da incidência e mortalidade por COVID-19. Este fato está documentado em diferentes tipos de estudos (BARCIELLI; CAPPERUCCI; TANINI, 2022; BALBONI *et al.*, 2022; MAJEED *et al.*, 2022; FAKHROLMOBASHERI *et al.*, 2022; MADABENI *et al.*, 2021; MARTINEZ *et al.*, 2022; MAL'TSEVA *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*,

2020). Já a sua carência tem sido relatada por estar associada a problemas cardíacos (SHEN *et al.*, 2006; RAYMAN, 2000; COMINETTI *et al.*, 2011; FAIRWEATHER-TAIT *et al.*, 2011; RAYMAN, 2012; KIELISZEK; BLAZEJAK, 2013; COMBS JR, 2001), convulsões, bem como à maior probabilidade de desenvolvimento de patologias neurodegenerativas, tais como a doença de Parkinson e declínio cognitivo (RAYMAN, 2012).

Na natureza, o selênio está presente em duas formas: inorgânica e orgânica. A primeira pode ser observada em diferentes mineirais, por exemplo, selenato, selenito, seleneto, além da forma metálica (SeO). Já a forma orgânica ocorre como selenometionina e selenocisteína (SUNDE, 2006). Em relação a biodisponibilidade, destacamos que é variável conforme a forma química do composto, sendo que nas formas orgânicas é superior, uma vez que são assimilados de 85 a 95 % quando comparadas as formas inorgânicas, entre 40-50 % (SUNDE, 2010). Nos animais, o selênio é armazenado principalmente no músculo esquelético (28-46 %) (TERRY; DIAMOND, 2012). Cabe destacar que em produtos de origem animal, estão disponíveis a selenocisteína, além de formas inorgânicas como selenato e selenito. Já a selenometionina pode ser adquirida sobretudo em alimentos vegetais - cereais, leguminosas e vegetais de folhas verdes (WHANGER, 2002; THOMSON; ROBINSON, 1986).

É reconhecido que a fonte mais importante de selênio advém dos alimentos e que o seu teor é inerente a fatores geográficos. Por exemplo, a sua concentração no solo é modificada de acordo com a região, temperatura, atividade microbiológica, bem como com a habilidade das plantas em absorvê-lo ou acumulá-lo (RAYMAN, 2008; ZHAO *et al.*, 2007). Por isso, é interessante observar que a alta concentração de selênio na carne está relacionada a dieta animal rica deste mineral (DUMONT; VANHAECKE; CORNELIUS, 2006).

Uma revisão sobre o teor de selênio em diferentes alimentos brasileiros conduzida por Santos e co-autores (2017) indicou que as maiores médias foram atribuídas a castanha do Pará ($58,1 \pm 3,00 \mu\text{g g}^{-1}$) e leite de castanha do Brasil ($6,63 \pm 2,65 \mu\text{g g}^{-1}$). Por sua vez, os alimentos de origem animal também tiveram destaque como, por exemplo, os peixes carnívoros e não carnívoros ($1,63 \pm 0,45 \mu\text{g g}^{-1}$; $1,39 \pm 0,074 \mu\text{g g}^{-1}$, nesta ordem), carne de caça ($1,06 \pm 0,45 \mu\text{g g}^{-1}$), vísceras de frango ($0,48 \pm 0,13 \mu\text{g g}^{-1}$), músculo bovino ($0,38 \pm 0,09 \mu\text{g g}^{-1}$), crustáceos ($1,08 \mu\text{g g}^{-1}$) e gema de ovo ($0,56 \pm \mu\text{g g}^{-1}$).

A partir de uma amostra de 76.957 adolescentes na faixa etária de 12 a 17 anos distribuídos em todas as regiões do Brasil, o estudo de Retondario *et al.* (2019) revelou uma ingestão de selênio adequada no país conforme os níveis recomendados, uma vez que a ingestão média desse mineral variou de 84,3 a 105,9 µg entre sexo e faixa etária. Vale a pena destacar que à exceção da região sul, nas demais regiões do país as carnes compuseram o grupo de alimentos responsável pela principal fonte de selênio. Nesse contexto, os autores enfatizaram que apesar da castanha do Pará ser reconhecida como a principal fonte alimentar em termos do conteúdo de selênio, por ser consumida em pequena quantidade, o referido alimento leva a uma contribuição pouco significativa em termos globais na ingestão.

Destacamos, ainda, a vitamina B₁₂, denominada como cobalamina e presente de maneira preponderante nos alimentos oriundos de animais (WATANABE, 2007; BENOIST, 2008; HIGDON, 2014), que, de acordo com a Tabela 1, apresentou as quantidades de 1,65 a 2,83 µg/100g. Considerando que a IDR de vitamina B₁₂ é de 2,4 µg/dia para um adulto (BRASIL, 2005), a carne bovina apresenta-se como um alimento rico da vitamina discutida (BRASIL, 2012), pois fornece quantitativo superior a dois terços da necessidade diária, segundo as tabelas nutricionais já citadas.

É importante ressaltar que a ingestão adequada da vitamina B₁₂ contribui essencialmente para o regular metabolismo do ácido fólico, para a manutenção da função neurológica, além da formação das hemácias (REYNOLDS, 2006). Ademais, é uma coenzima indispensável para outras duas enzimas no ser humano, quais sejam, metionina sintase citoplasmática e metilmalonil-CoA mutase, que por sua vez, atuam de modo fundamental no metabolismo de ácidos graxos e aminoácidos (NIELSEN *et al.*, 2012), bem como na divisão e produção de energia celular (O'LEARY; SAMMAN, 2010; PAWLAK *et al.*, 2014; GIEDYK; GOLISZEWSKA; GRYKO, 2015; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). A metionina sintase citoplasmática relaciona-se, ainda que indiretamente, com a síntese de DNA, pois é indispensável ao elevado quantitativo de reações de metilação da hemocisteína e metionina no citosol e, conseqüentemente, está indiretamente relacionada à síntese de nucleotídeos (NIELSEN *et al.*, 2012).

A literatura recente, como no estudo de McCarter *et al.* (2020), ressalta o potencial papel da vitamina B₁₂ quanto aos impactos da doença de Parkinson nos indivíduos, já que níveis mais elevados desta vitamina estão vinculados à diminuição do risco de demência em pacientes com a patologia em comento. Em razão da incapacidade do organismo humano de sintetizar esta vitamina (NIELSEN *et al.*, 2012), sua deficiência

pode estar relacionada principalmente ao baixo consumo de alimentos de origem animal (MOLL; DAVIS, 2017; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Por isso, a insuficiência da cobalamina no organismo materno pode estar ligada à defeitos congênitos, como no tubo neural, por exemplo. Não podemos deixar de destacar que o seu consumo abaixo do ideal pode comprometer a memória, independente da faixa etária, o correto desenvolvimento infantil (BENOIST, 2008), além de provocar a anemia megaloblástica (WOLFFENBUTTEL *et al.*, 2019). Sua deficiência ainda está vinculada agudamente aos elevados níveis de homocisteína no sangue, o que representa um fator de risco para doenças cardiovasculares (REFSUM *et al.*, 1998), bem como pode estar associada a sintomas depressivos (WOLFFENBUTTEL *et al.*, 2019; TRAUTMANN, *et al.*, 2020). Tais pontuações são agravadas ao consideramos que, no Brasil, Araújo *et al.* (2013) observaram que o micronutriente com maior inadequação em mulheres dentre as regiões do país é a vitamina B₁₂, resultados estes que são 4,3 vezes maiores no sudeste se comparados com a região norte.

A carne bovina ainda pode melhorar o status de zinco em humanos, sendo considerada rica em zinco (BRASIL, 2012), apresentando um valor superior a 30 % da IDR para adultos, ou seja, com teor superior a 2,1 mg/dia por porção de 100 g (BRASIL, 2005), em conformidade com os dados das tabelas analisadas 3,38 a 5,71 mg/100 g (Tabela 1). Tal constatação contrasta com o montante deste mineral fornecido pelas demais fontes alternativas de proteínas, que possuem níveis mais baixos de zinco biodisponível em razão do elevado conteúdo de fitato (mio-inositol-hexaquisfosfato) nas proteínas dos cereais e leguminosas, impossibilitando sua absorção pelo trato gastrointestinal (LÖNNERDAL, 2002; SANDSTRÖM, 1997; PLANTEL; SRINIVASAN, 2016; GUPTA; GANGOLIYA; SINGH, 2015; GIBSON *et al.*, 2010; SCHLEMMER *et al.*, 2009; HALSTED *et al.*, 1972; ZINC..., 1973; PRASAD, 2009; 2014).

Para diferentes autores, o zinco é descrito como o metal da vida ou elemento chave na vida (MARET, 2013; KAUR *et al.*, 2014). Isto está associado a sua abundância no corpo humano, considerado o segundo metal de transição mais observado, sendo que aproximadamente 60 % deste total está distribuído no músculo esquelético, 30 % nos ossos e apenas 5 % no fígado e na pele (JACKSON, 1989). Além disso, é reconhecido que, assim como o ferro, o zinco é um mineral bivalente dos mais deficientes (PLANTEL; SRINIVASAN, 2016), uma vez que apresentam uma distribuição semelhante nos alimentos e possuem inibidores comuns, o que compromete sua biodisponibilidade de modo similar (GIBSON; HOTZ, 2000).

Em carnes e produtos cárneos o teor de zinco é variável conforme as condições ambientais da localização geográfica à exemplo da composição do solo e aspectos climáticos, tipo de pastagem, aspectos genéticos dos organismos, bem como os tratamentos tecnológicos empregados no processamento dos produtos cárneos, dentre outros (DEMIREZEN; URIÇ, 2006; SUNANDA; SUMATHI; VENKATASUBBAIAH, 1995; SHOKUNBI *et al.*, 2019). Ainda, um aspecto interessante descoberto em 1972 é que os alimentos e as dietas ricas em proteínas também eram valiosos em zinco. Por outro lado, aquelas compostas sobretudo por carboidratos apresentavam teor de zinco inversamente proporcional (OSIS *et al.*, 1972).

Bilandžić *et al.* (2014), ao determinarem as concentrações de zinco diferentes alimentos de origem animal (músculo de aves, bovinos, cavalos, ovelhas e suínos; rins de porco, produtos cárneos - enlatados, enchidos e patês - além de peixes, mariscos e ostras) da Croácia, observaram que nos tecidos musculares os níveis de zinco foram mais elevados. Além disso, é adequado ressaltar que o músculo bovino foi aquele que apresentou maior concentração quando comparado aos tecidos musculares e renal provenientes das diferentes espécies animais avaliadas.

A preocupação com a ingestão do zinco se deve ao fato deste ser um cofator para outras enzimas, dentre elas, as envolvidas na divisão celular, na síntese de proteínas e no metabolismo de carboidrato em bactérias (HARRIS, 1969; SUMMERS; SRINIVASAN, 1979). Em acréscimo, atua como agente anti-inflamatório; na redução de espécies reativas de oxigênio (PRASAD, 2009; 2014), bem como estimulador do apetite (SUZUKI *et al.*, 2011), oferece propriedades interessantes nas funções imunes mediadas por células (PRASAD, 2009; 2014; HAASE; RINK, 2014; MAYWALD; WESSELS; RINK, 2017; READ *et al.*, 2017, 2019; RAHMAN; KARIM, 2018; JESUS *et al.*, 2022; KAMBE; HASHIMOTO; FUJIMOTO, 2014; LIN *et al.*, 2018; MARET; SANDSTEAD, 2006). Ainda, é provável que este mineral também possa desempenhar um papel substancial contra infecções virais como a Síndrome Respiratória Aguda Grave Coronavírus 2 (do inglês, *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2* - SARS-CoV-2), no gerenciamento da COVID-19, tanto na sua profilaxia, quanto no seu tratamento (SHARMA; REDDY; KUMAR, 2021; GASMI *et al.*, 2020; JOACHIMIAK, 2021). Outro trabalho interessante sobre os benefícios das vitaminas e minerais em uma perspectiva mais ampla sobre esta doença foi publicado em 2022, por Pisoschi *et al.* (2022).

Por outro lado, sua deficiência pode elevar o risco de infecção, estresse oxidativo, inflamação, falta de apetite, hipogonadismo masculino em jovens, além de

demora na cicatrização de feridas e no reparo de tecidos (RINK, 2011; JUROWSKI *et al.*, 2014). Ainda, a literatura relata que a deficiência de zinco tem considerável relevância no desenvolvimento da depressão (TAKEDA *et al.*, 2012; SWARDFAGER *et al.*, 2013; PETRILLI, *et al.*, 2017; YOSAE *et al.*, 2022). Mesmo diante de consequências alarmantes causadas pela carência de zinco no organismo, sua deficiência é bastante comum, principalmente em países em desenvolvimento, nos quais as dietas são preponderantemente baseadas em cereais e em menor volume de proteínas de origem animal. Em contraposição à anemia, mais comum em mulheres, a deficiência de zinco pode predominar em homens, mulheres e crianças (RITCHIE; ROSER, 2017).

Por fim, a indústria da carne pode fornecer maiores quantidades de ácidos graxos poliinsaturados, particularmente ômega-3 (SHINGFIELD; BONNET; SCOLLAN, 2013; SCOLLAN *et al.*, 2014; PÉREZ-PALACIOS *et al.*, 2019), dentre outros nutrientes (DALEY *et al.*, 2010). Isto é, pode agregar maior valor econômico, maior status de promoção da saúde e apresentar um maior perfil nutricional quando modificada a dieta do animal. Com essas características em mente, acreditamos que este é um importante nicho de mercado para este alimento amplamente consumido pela população, pois, conforme será discutido a seguir, o consumidor está direcionado à hábitos mais saudáveis, mesmo que tenha que despende de um maior montante de recursos para tanto (MORATOYA *et al.*, 2013; GAGLIARDI, 2015).

3.1.4 Aspectos econômicos

Os montantes econômicos que circundam a alimentação são expressivos, alcançando valores significativamente superiores aos demais setores da economia (PROENÇA, 2010). As exportações de alimentos no mundo cresceram em torno de 7 % nas últimas duas décadas (2000 a 2019), sendo que 16 % do comércio agroalimentar correspondeu aos alimentos de origem animal, ultrapassando o valor de 152 bilhões de euros em 2018, divididos em carnes (52 %), produtos lácteos (32 %), animais vivos (5 %) e outros (11 %) (WORLD TRADE ORGANIZATION, 2020).

Somamos a está constatação, o aumento da futura demanda por alimentos, já que de acordo com as mais recentes projeções das Nações Unidas, a população mundial alcançou 8,0 bilhões em 15 de novembro de 2022 e deverá atingir cerca de 8,5 bilhões em 2030; 9,7 bilhões em 2050; e 10,4 bilhões em 2080, pico este que deve se manter estável até 2100. A partir de um recorte regional, a população da América Latina

e Caribe, cujo tamanho quadruplicou entre 1950 e 2022, deve totalizar cerca de 752 milhões de indivíduos por volta de 2056 (UNITED NATIONS, 2022). Dessa forma, acreditamos que uma das formas de suprir essa demanda é elevar a produção de proteína de origem animal.

Recentemente, o Fórum Econômico Mundial, destacou a necessidade de produção de maior quantitativo de alimentos nos 40 anos que estão por vir do que nos últimos 8.000 anos, sendo que 50 % da terra habitável no planeta encontra-se destinada ao uso agrícola, o que reforça a necessidade de melhoria da produtividade de alimentos, entretanto, com a devida proteção ambiental. O cenário da Guerra na Ucrânia, ao criar obstáculos às cadeias de suprimentos internacionais, as panes alimentares relacionadas à pandemia de COVID-19, bem como as catástrofes climáticas recentes reforçam os desafios quanto à segurança e à autossuficiência alimentar em muitas cidades e regiões (SARRONWALA, 2022; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2022). Mesmo diante desses graves desafios existentes para o setor de abastecimento brasileiro, cabe destacar que o país respondeu de forma articulada, rápida e resiliente, mostrando-se um fornecedor confiável aos mercados internacionais, ao auxiliar na segurança alimentar mundial.

Neste aspecto, Miller *et al.* (2022) analisaram o consumo de alimentos de origem animal em 185 países, no período de 1990 e 2018 e demonstraram que, em 2018, o consumo médio global de carne vermelha não processada por indivíduo foi de 51 g/dia, com variação de 7 g/dia no Sul da Ásia a 114 g/dia na Europa Central ou Oriental e na Ásia Central. Se considerados os 25 países mais populosos, a ingestão nacional média alcançou maiores patamares na Rússia, África do Sul, China e Japão. Ainda neste universo, os menores índices foram os da Índia, Bangladesh, Etiópia e República Democrática do Congo (variação de 3 a 188 g/dia). No intervalo temporal estudado, a ingestão média de carne vermelha cresceu globalmente em 88,1 %, notadamente pela elevação da ingestão no Sudeste e Leste da Ásia (4,12 porções por semana); América Latina e Caribe (1,29 porções por semana) e a África Subsaariana (0,06 porções por semana) (MILLER *et al.*, 2022).

Diante de tamanho consumo, a pecuária corresponde a aproximadamente 40 % da produção agrícola nos países desenvolvidos e 20 % naqueles em desenvolvimento, situação que, aliada à sua capacidade de atingir as mais diversas áreas da economia e da sociedade, expressa uma possibilidade de desenvolvimento econômico para muitos países (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018b). Isso porque tal setor

representa a terceira fonte de renda mais importante mundialmente, atrás apenas da produção agrícola e do emprego não agrícola, empregando até 1,3 bilhão de pessoas nas suas diferentes cadeias (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018b). Desta maneira, até 2050, estipula-se um incremento na demanda global por produtos pecuários por volta de 50 % (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2020).

Atrás apenas da produção agrícola e do emprego não agrícola, as cadeias relacionadas ao gado representam a terceira fonte de receitas no mundo. Considerando a expectativa de que a demanda mundial por produtos pecuários cresça em torno de 50 % até 2050, novas oportunidades econômicas serão desenvolvidas (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2020).

No período de 2000 e 2014, a produção mundial de carne e leite cresceu 39 % e 38 %, nesta ordem (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018b). No ano de 2019, por exemplo, a produção mundial de carne alcançou 337 milhões de toneladas, um crescimento de 44 % em relação ao produzido em 2000. Três espécies representaram praticamente 90 % da produção global de 2000 a 2018: frangos, suínos e bovinos (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021).

Ao observarmos a produção global de carne por região (Oceania, África, América do Sul, América do Norte, Europa e Ásia), entre 1961 a 2020, de modo geral, notamos um cenário de grande expansão, passando de aproximadamente 70 milhões em 1961 para mais de 337 milhões de toneladas em 2020, um crescimento na ordem de 4,8 vezes (OUR WORLD IN DATA, 2022). O continente asiático foi o maior produtor em 2020, representando 40 % da produção total, montante bem superior aos 13 % em 1961. Já a Oceania foi o menor produtor em ambos os anos, com 6,8 milhões toneladas em 2020 e 2,3 milhões em 1961. Já em relação a América do Sul (países em desenvolvimento), a produção mais que quintuplicou em 2020, passando de 8,2 em 1961 para 45,9 milhões de toneladas em 2020 (OUR WORLD IN DATA, 2022). Entretanto, espera-se uma queda no consumo, decorrente das questões econômicas provocadas pela pandemia de COVID-19, cenário este que deve ser apenas momentâneo.

Projeta-se, para o ano de 2030, uma produção de carne no mundo 19 % superior aos números registrados entre 2015-2017. Neste cenário, Brasil, China, União Europeia (Organização Membro) e Estados Unidos da América continuarão a dominar a produção de carne (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018b), o que aumenta a dependência dos medicamentos na produção animal. Tais números ainda devem crescer, pois estima-se que a produção global de carnes crescerá em torno de

12 % entre 2017-2029 (CHATELLIER, 2021). Já as Perspectivas Agrícolas da OCDE-FAO (do inglês, *OECD-FAO Agricultural Outlook 2021-2030*) projetam que a elevação no consumo mundial de carne ocorra na ordem de 14 % até 2030, em comparação com o período de 2018-2020. Ainda, o mesmo relatório prevê que a sua oferta global atingirá 374 Mt até o ano de 2030 (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION, 2021). Já Alexandratos & Bruinsma (2012) esperam que até 2050 a produção anual de carne alcance 200 milhões de toneladas, uma elevação de 76 %. Sendo assim, a participação da produção pecuária (carne, leite e laticínios e ovos) crescerá de 36 % em 2005/2007 para 39 % em 2050, saltando de 30 % para 35 % nos países em desenvolvimento (ALEXANDRATOS; BRUINSMA, 2012).

O Brasil possui extensão territorial superior a 8,510 milhões de km² (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2021b), habitado por mais de 203 milhões de habitantes, em 2022. Com cinco regiões, 26 estados e o Distrito Federal (BRASIL, 2023; INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022), ocupa o lugar de país mais populoso da América do Sul (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA 2020). Em 1961, a área de pastagem do país foi de 125,515 milhões de hectares, aumentando para 154,138 milhões de hectares em 1970 e, em 2020, ultrapassou os 173.360,8 milhões de hectares (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2023).

Diante de tais características, o agronegócio brasileiro por meio da evolução constante e histórica dos sistemas de produção pecuária, apresenta evidente sucesso e riqueza, com melhorias drásticas da produtividade. O Brasil foi um dos dez maiores exportadores de alimentos nos anos de 2019 (WORLD TRADE ORGANIZATION, 2020) e 2020 (WORLD TRADE ORGANIZATION, 2021). No ano de 2021, o montante exportado pelo agronegócio gerou US\$ 120,59 bilhões, uma elevação de 19,7 % quando comparado ao ano anterior (BRASIL, 2022). Sendo assim, sua participação na geração de empregos e consequente subsistência da população adquire contornos consideráveis (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018). Por exemplo, no segundo trimestre de 2022, 19,09 milhões de brasileiros (num universo de 98,27 milhões de pessoas – População Economicamente Ativa) eram empregadas pelo agronegócio. Se comparado ao segundo trimestre de 2021 tal participação cresceu 4,6 %, elevação atrelada às ocupações perdidas devido à crise da pandemia; já quando comparado ao primeiro trimestre de 2022, houve um aumento de 1,9 %. A partir de um recorte sobre a base pecuária, em relação à elevação das ocupações do primeiro para o segundo

trimestre de 2022, podemos notar um destaque na criação de suínos (+ 9,48 %), aves (+ 2,54 %), além da pesca e aquicultura (+ 12,97 %) (BARROS, 2022).

Em 2018, por exemplo, o país obteve 13,5 bilhões de euros em exportações de produtos de origem animal (WORLD TRADE ORGANIZATION, 2020). Já em 2021, o Produto Interno Bruto (PIB) do agronegócio representou 27,4 % do PIB brasileiro, com um crescimento de 8,36 % (CENTRO DE ESTUDOS AVANÇADOS EM ECONOMIA APLICADA, 2022). O acesso às carnes brasileiras tem rendido frutos importantes para a balança comercial, o que podemos atestar com as receitas alcançadas. No mesmo ano, 16,5 % das exportações do agronegócio brasileiro foram oriundas do setor de carnes, participação esta inferior apenas a da soja, o que denota o seu importante desempenho na balança comercial brasileira (BRASIL, 2022), principalmente em 2021, potencializado pela desvalorização do real frente ao dólar (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

Em conformidade com a publicação *Perspectivas Alimentares* (do inglês, *Food Outlook – Biannual Report on Global Food Markets*), a produção mundial de carne deve alcançar 361 milhões de toneladas (equivalente ao peso da carcaça) no ano de 2022, crescimento este de 1,4 % se comparado ao ano anterior, elevação inferior à registrada em 2021, de 4,5 %. Tal expansão pode ser justificada pelo aumento expressivo da produção de carne pela China, acompanhada de Brasil, Austrália e Vietnã, em contraposição à diminuição estipulada para a União Europeia, Estados Unidos, Canadá, Irã e Argentina. A continua previsão de aumento da produção brasileira de carne é impulsionada pelo maior controle de doenças nos seus principais sistemas de produção, bem como pelo crescimento da demanda global, ainda que os custos de produção elevados possam restringi-la. É importante ponderar que os preços internacionais da carne continuam em elevação desde outubro de 2020, com ápice histórico em maio de 2022, reflexo da diminuição da oferta pelos principais países exportadores e da alta demanda de importação, com destaque da Ásia e do Oriente Médio (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2022).

No tocante à carne bovina, o Brasil, em 2021, ocupou o segundo lugar na produção mundial (16,8 %) (UNITED STATES OF AMERICA, 2022), abatendo 27,54 milhões de cabeças (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022), com 9,9 milhões de toneladas produzidas, perdendo posição apenas para os Estados Unidos (21,5 %). Tal situação não se repete quanto às exportações da carne bovina, cenário este amplamente dominado pelo Brasil, que alcançou 22,1 % do total

exportado (UNITED STATES OF AMERICA, 2022), tendo como principais mercados a China (42,40 %), Estados Unidos (10,54 %), Hong Kong (9,11 %), Chile (6,13 %) e União Europeia (5,86 %) (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES, 2022). Cabe destacar que em 1961 a produção de carne bovina com osso, fresca ou congelada foi de 1.845,182 toneladas e em 1970 o quantitativo atingiu 1.845,182 toneladas (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2023). Aqui, fornecemos um panorama atualizado das principais tendências comerciais e observamos que o cenário do Brasil está mudando, já concentrando mais da metade das suas exportações para a Ásia, uma mudança de direção, ao consideramos a prevalência anterior deste setor nos mercados dos Estados Unidos e União Europeia, até então, focos das exportações brasileiras (BRASIL, 2022).

Apesar do entrave com o embargo chinês de setembro a dezembro de 2021 quanto às exportações da carne bovina brasileira, decorrente de dois achados pontuais e atípicos de Encefalopatia Espongiforme Bovina, o país atingiu novo recorde no seu faturamento. Embora o volume exportado tenha reduzido em 9,5 %, o faturamento aumentou 7,0 % quando comparado ao ano anterior, representando o terceiro melhor resultado desde que computados pela Secretaria de Comércio Exterior (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

Ainda, o país foi o terceiro maior consumidor desta carne (12,9 %), atrás apenas dos Estados Unidos (22,3 %) e China (18,0 %) (UNITED STATES OF AMERICA, 2022). Este panorama tende a se manter durante os próximos anos (2023-2031), uma vez que há expectativa de crescimento do consumo de carne bovina no mundo no patamar de 9,8 %, e das exportações brasileiras em 47 %, ainda que consideradas as graves consequências da atual pandemia de COVID-19 (U. S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE, 2022).

Em 2022, o Valor Bruto da Produção (VBP), que nada mais é do que o faturamento bruto dos estabelecimentos rurais, a partir das produções agropecuárias e da média de preço dos produtos arrecadados pelos produtores brasileiros, deverá aumentar 7,2 %, se comparado a 2021, quando totalizou 1,30 trilhão de reais. Em relação à carne bovina, as projeções indicam um aumento na produção de 3,7 % neste mesmo período, somando cerca de 10 milhões de toneladas, sendo esta *commoditie* responsável por cerca de 50 % do VBP da pecuária. Quanto aos diferentes produtos de origem animal, em 2022, espera-se para a carne bovina alcance um faturamento de 231.803 milhões de reais, superior à carne de frango, leite, ovos e carne suína, que

deverão apresentar 87.242; 81.142; 19.125; e 36.189 milhões de reais, respectivamente (CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL, 2022).

Os dados atuais mostram que as exportações brasileiras de carne bovina apresentaram uma elevação de 52 % do seu faturamento no primeiro semestre de 2022, quando comparado com igual período do ano anterior, atingindo US\$ 6,2 bilhões (janeiro a junho). Se considerarmos o volume, o aumento foi de 21,5 %, com, 1,06 milhão de toneladas. Ainda, no mesmo período, o preço médio da proteína sofreu elevação de 25,1 %, atingindo US\$ 5,8 mil por tonelada. Tais exportações de carne bovina contemplaram 132 países, sendo os principais compradores: China, com US\$ 3,6 bilhões (com uma elevação de 86 %, diante dos US\$ 1,96 bilhão apurados em igual período de 2021); Estados Unidos, com faturamento de US\$ 530 milhões (crescimento de 67 % em relação aos US\$ 317 milhões no mesmo lapso temporal de 2021); e União Europeia, com receita de US\$ 281 milhões (expansão de 35 % se comparado aos US\$ 207 milhões). Outros países também podem ser destacados, como o Egito, que no período cresceu 268 %, com o montante de US\$ 274 milhões, bem como o crescimento de 232,7 % no volume de carne embarcado, atingindo quase 71 mil toneladas. Israel também apresentou alta de 73,4 %, isto é, de US\$ 74,8 milhões no primeiro semestre de 2021 para US\$ 129,8 milhões em 2022, o que também ocorreu em relação ao volume, passando de 14.796 para 22.213 toneladas (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES, 2022).

Considerando o total de carne produzida no ano de 2020, 7,63 milhões Toneladas Equivalente Carcaça (TEC) foram destinadas ao mercado interno, já 2,69 milhões TEC às exportações. Do montante exportado, verificou-se a elevação de 9,8 % no volume de carne *in natura*, isto é, de 2,04 milhões TEC em 2018 para 2,24 milhões TEC. Tal aumento pode não só ser justificado pela conquista de novos mercados (154 para 157 países), como também pela expansão do volume exportado, com destaque para a China, que importou 127 % a mais de 2019 a 2020. Já no ano de 2021, 7,2 milhões TEC foram dirigidas ao mercado interno e 2,4 milhões à exportação, sendo este último quantitativo dividido em: 81,7 % *in natura*; 11,2 % industrializada e 6,5 % miúdos e outros (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES, 2021).

No que diz respeito à produção e distribuição nacional, em 2021, o Brasil estabeleceu novo recorde de número efetivo de cabeças de gado, com 224,602 milhões, um acréscimo de 3,1 % quando comparado ao ano anterior, de 2020, e um recorde,

considerando a análise histórica destes números desde 1974. As Regiões Centro-Oeste e Norte abrangem aproximadamente 60 % do efetivo bovino nacional, com 25,2 % provenientes dos estados de Mato Grosso e Goiás. Enquanto este contribuiu com o efetivo de 24,3 milhões de cabeças, aquele, que ocupou a primeira colocação, totalizou 32,4 milhões de cabeças. Na sequência, apareceram os estados do Pará, Minas Gerais e Mato Grosso do Sul, com 23,9; 22,9 e 18,6 milhões de animais, nesta ordem, responsáveis por mais de 29 % da produção brasileira (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2022).

Segundo o último relatório publicado pela Associação Brasileira das Indústrias Exportadoras de Carnes – Perfil da Pecuária no Brasil, em 2021, o consumo *per capita* no Brasil foi de 34,3 kg/ano (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES, 2022). Já a edição mais recente da Pesquisa de Orçamento Familiar (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020b) indicou que as carnes bovina e suína estão entre as maiores médias de aquisição alimentar domiciliar brasileira, com uma obtenção per capita anual de 20,762 kg. Deste montante, as regiões Sul, Centro-Oeste e Norte contribuíram com médias acima da nacional, correspondendo a 25,566, 24,503 e 21,511 kg, respectivamente. Por outro lado, as regiões Sudeste (19,660 kg) e Nordeste (18,664 kg) registraram menor aquisição. Além das diferenças geográficas, as discrepâncias de rendimento também impactam no consumo de carnes. Nesse sentido, famílias com até 1.908,00 reais mensais apresentaram uma aquisição alimentar domiciliar per capita anual de 15,534 kg; enquanto aquelas com rendimentos superiores a 14.310,00 reais, consumiram 28,695 kg (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2020b).

Neste aspecto, diante da expectativa de crescimento da classe média global, saltando de 450 milhões de pessoas em 2005 para 2,1 bilhões em 2050, o aumento na procura por alimentos com alto teor de proteínas, tais quais as carnes e os laticínios, poderá superar o dobro do atual consumo destes alimentos (VAN DER MENSBRUGGHE; OSORIO-RODARTE; BAFFES, 2009; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018b; HENCHION *et al.*, 2021). Ainda que apenas o nível de consumo de carne *per capita* fosse mantido até 2050, o simples aumento populacional esperado implicaria numa elevação da demanda por produtos de origem animal, de 1,4 bilhão para 2,0 bilhões, em média (HENCHION *et al.*, 2021).

No entanto, o cenário brasileiro para a bovinocultura pode auxiliar na solução desta constatação, pois o seu sistema produtivo, predominantemente de criação

extensiva baseada em sistemas de pastejo, ainda contempla um número pequeno de animais por área, o que permite concluir pela grande potencialidade produtiva existente no país (SAATH; FACHINELLO, 2018). Tal situação reforça também a demanda por uma inspeção e defesa sanitária animal cada vez mais apurada, estratégica, com o intuito de garantir que as práticas sanitárias durante a produção dos animais foram conduzidas de forma correta. Sem dúvidas, ainda surge a questão da necessidade de estudos contínuos na área para alavancar a economia e atender os interesses do Brasil.

Tsakanikas *et al.* (2020) destacaram alguns desafios para o agronegócio no século XXI. Dentre eles, o fornecimento de alimentos capaz de atender à demanda da população mundial (abastecimento) e sua consequente segurança alimentar (do inglês, *food security*). Além disso, há a precaução de que tais alimentos estejam aptos ao consumo, ou seja, a efetiva segurança dos alimentos (do inglês, *food safety*) (COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES, 2000) que contempla “todos os riscos, crônicos ou agudos, que podem tornar os alimentos prejudiciais à saúde do consumidor”. Figuram entre os potenciais elementos gerais de risco aos alimentos não somente as práticas agrícolas inapropriadas, mas também a higiene precária em todas as fases da cadeia alimentar; a ausência de controles preventivos durante o processamento e preparo de alimentos; a utilização desmedida de produtos químicos; o uso de matérias-primas, ingredientes e água contaminados; o armazenamento inadequado, além de vários outros. Já as preocupações específicas estão voltadas aos resíduos de medicamentos veterinários e hormônios na produção animal; os resíduos de agrotóxicos; e contaminantes químicos, como as toxinas biológicas, utilização irregular de aditivos alimentares, perigos microbiológicos e adulteração (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2003).

Hoje, também devemos considerar que a cadeia de abastecimento alimentar é, sem dúvidas, um setor indispensável nas discussões relacionadas ao futuro sustentável. A União Europeia, mediante o “*European Green Deal*”, retratou a imprescindibilidade de uma economia circular que considere os limites planetários (EUROPEAN COMMISSION, 2019; EUROPEAN COMMISSION, 2023), bem como de estratégias do campo a mesa (do inglês, “*Farm to Fork*”), adotada em 2020, com o intuito de propiciar um sistema alimentar cada vez mais saudável e sustentável (EUROPEAN COMMISSION, 2020). A consecução dessas estratégias ainda necessita estar alinhada a um diagnóstico atual do uso de medicamentos veterinários em animais de produção (PENAGOS-TABARES *et al.*, 2023).

Tais objetivos ainda demonstram que a comercialização de produtos de origem animal não está alheia à demanda por recursos naturais capazes de suprir as necessidades alimentares, sendo a sustentabilidade ambiental parte imprescindível desse processo (HÖTZEL; VANDRESEN, 2022; GREENWOOD, 2021; BEAL; ORTENZI; FANZO, 2023). Sendo assim, a associação da produção de carne ao desmatamento da Amazônia pode impactar negativamente no mercado internacional, coibindo investimentos internacionais, de maneira que os mercados importadores possam buscar outros fornecedores até que o Brasil extirpe o desmatamento para ampliação das exportações (FERRANTE; FEARNSSIDE, 2022). Os setores de carne bovina e soja apresentam o maior risco, pois comumente ligados ao desmatamento ilegal, o que vai de encontro aos valores de empresas globais que aqui atuam e pressionam por um melhor monitoramento do meio ambiente diante desses problemas. Caso tal associação não seja desfeita, investidores internacionais possivelmente atribuirão um maior risco ambiental, social e de governança corporativa às empresas brasileiras do agronegócio (MALAFAIA *et al.*, 2021). Neste cenário, a hipótese de manejo de gado a partir de uma pecuária regenerativa pode ressignificar a produção de proteína, proporcionando a diminuição da emissão de carbono e a melhoria da saúde do solo, conforme demonstrado por Rowntree *et al.* (2020).

Em 31 de outubro de 2022, uma reportagem da Nature News, ressaltou que o próximo governo brasileiro, a partir de 2023, já expressou que a questão ambiental é uma de suas principais prioridades, assim como o combate à fome e à pobreza. Ainda, solicitou a cooperação internacional no controle do desmatamento na Amazônia, impulsionado principalmente pela criação extensiva de gado (TOLLESFSLON, 2022). Portanto, o controle dos movimentos de gado no Brasil representa um importante passo para a redução do desmatamento na Amazônia (WEST *et al.*, 2022). Já em setembro de 2022, uma publicação inédita pela prestigiosa revista Nature, ressaltou os efeitos das mudanças climáticas no Brasil num lapso temporal de 40 anos (1980-2015). Chagas, Chaffe & Blöschl evidenciaram que todas as regiões demonstraram algum tipo de alteração no clima. Por exemplo, o norte da Amazônia e o sul do Brasil (25 % da área pesquisada) apresentaram inundações mais frequentes e períodos de seca menores, com prevalência de grande volume de precipitação no verão, situação que favorece a saturação do solo, elevando a probabilidade de enchentes mais frequentes. Já o Planalto brasileiro obteve fluxos de enchentes e secas mais frequentes, enquanto o sul da Amazônia, na mesma direção, apresentou aumento das inundações e secas

crescentes. Além disso, 42 % da área avaliada, que contempla parte das regiões Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste, também apontam para tendências de secagem, seja em razão das mudanças climáticas, isto é, menos chuvas, ou também devido à elevação do consumo de água, principalmente para expansão da agricultura (CHAGAS; CHAFFE; BLÖSCHL, 2022). Por fim, uma elevação dos eventos extremos de temperatura do ar observados em cinco regiões costeiras do Brasil por 40 anos foi discutida por Sanches *et al.* (2023).

Acrescentamos a essa discussão a mudança do perfil dos consumidores em relação ao alto padrão de qualidade dos alimentos, que precisam atender não somente os requisitos e preferências nutricionais e sensoriais, como também as preocupações quanto a sua segurança, impactos ambientais, além do seu papel de promoção à saúde e bem-estar (GARCÍA-CAÑAS *et al.*, 2012; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018c; NOWAK *et al.*, 2019). Quanto a este último critério, podemos notar que a saúde, um valor pessoal e social com crescente importância, interfere cada vez mais nas decisões de compra, pois grande parte dos problemas a ela relacionados podem ser contornados por um estilo de vida mais saudável, reduzindo os gastos com a medicina curativa (ALTGELD *et al.*, 2006). Sendo assim, os alimentos ricos em proteínas, por atenderem tais expectativas dos consumidores que privilegiam a imagem e a saúde, são aqueles que mais são consumidos (BANOVIĆ *et al.*, 2018). Levando em conta todos esses aspectos, observamos um cenário de mudanças na nutrição que lança luz a novos desafios e oportunidades (LAYMAN, 2014).

3.2 MEDICAMENTOS E PRODUTOS DE USO VETERINÁRIO

3.2.1 Definição e regulação

O Manual de Procedimentos da Comissão do *Codex Alimentarius* define como medicamento veterinário qualquer substância aplicada em animais voltados à produção de alimentos, à exemplo daqueles destinados à produção de carne ou leite, aves domésticas, peixes ou abelhas, independente da finalidade, seja ela terapêutica, profilática, diagnóstica ou a modificar das funções fisiológicas ou comportamentais desses animais (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2019).

Por sua vez, a União Europeia, mediante o Regulamento 2019/6 (EUROPEAN COMMISSION, 2019), fixou, no Artigo 4º, as seguintes condições para que uma

substância ou grupo delas possa ser considerada medicamento veterinário, ainda que satisfaça apenas uma dessas premissas: a) possuir propriedades para o tratamento ou prevenção de enfermidades em animais; b) ser utilizada nos animais com o intuito de reestabelecer, alterar ou tratar funções fisiológicas a partir de ação farmacológica, imunológica ou metabólica; c) proceder o diagnóstico médico em animais; e d) ser empregada na eutanásia de animais.

No que lhe concerne, o Brasil, com base no Decreto nº 8.840 de 2016 do MAPA (BRASIL, 2016), explica que produto veterinário é “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, suplementos promotores, melhoradores da produção animal, medicamentos, vacinas, antissépticos, desinfetantes de ambiente e de equipamentos, pesticidas e todos os produtos que, utilizados nos animais ou no seu habitat, protejam, restaurem ou modifiquem suas funções orgânicas e fisiológicas, ou também os produtos destinados ao embelezamento dos animais”. Já a Lei nº 12.689 de 2012, no seu artigo primeiro, além da definição de produto de uso veterinário, estabelece os conceitos de medicamento de referência, similar e genérico de uso veterinário (BRASIL, 2012). Por sua vez, a Anvisa, por meio da Resolução RDC nº 730 de 2022, define como medicamento veterinário aquele “que se aplica ou administra a qualquer animal destinado à produção de alimentos, para fins terapêuticos, profiláticos ou de diagnósticos, ou para modificar as funções fisiológicas ou de comportamento” (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b).

Ainda quanto ao tema, a Portaria nº 45 de 2007 do MAPA (BRASIL, 2007), delinea as ações regulatórias e fiscalizadoras pertinentes aos produtos veterinários, à exemplo do registro e licenciamento, da fabricação, da comercialização, bem como do monitoramento e uso, no Brasil, competências estas deste Ministério, a partir da Coordenação de Fiscalização de Produtos Veterinários (CPV), vinculada à Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) do Departamento de Fiscalização de Insumos e Produtos Agropecuários (DFIP).

3.2.2 Mercado e panorama de uso

Uma consequência evidente diante do aumento da produção animal é o crescimento do uso de medicamentos veterinários e terapias medicamentosas (TISEO *et al.*, 2020; CANTON; LANUSSE; MORENO, 2021). Aliados a tal constatação estão os efeitos provocados pela mudança climática no século XXI principalmente na ocorrência e prevalência de doenças em animais. Embora a produção de suínos e aves seja realizada majoritariamente em sistemas intensivos, o que possibilitaria maior controle das referidas alterações no clima e espera-se que sejam isolados dos efeitos das mudanças climáticas que podem, a criação de gado ocorre geralmente em sistemas extensivos ao ar livre, mais suscetível, dessa maneira, às intempéries climáticas. Uma das enfermidades mais associadas às estas alterações são as infecções por parasitas (COOPER *et al.*, 2015).

De acordo com o MAPA (BRASIL, 2022), em acesso ao painel de BI (Business Intelligence) em abril de 2022, no total, foram encontrados 2898 produtos registrados. Por espécie, 1356 produtos para bovinos (primeiro lugar), 701 para suínos (terceiro lugar) e 378 frangos de corte (sétimo lugar). Por grupo terapêutico de produto 971, refere-se aos antiparasitários, 725 aos antimicrobianos e 47 para os aditivos melhoradores de desempenho. Quanto a origem dos produtos, 2310 nacional e 588 importado. Uma análise detalhada desses três grupos terapêuticos é listada na Tabela 2.

Tabela 2 – Produtos de uso veterinários comercializados no Brasil referentes aos grupos antiparasitários, antimicrobianos e aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho

					Aditivos zootécnicos antimicrobianos melhoradores de desempenho	
Antiparasitários		Antimicrobianos				
Total de produtos registrados		971	725		43	
Total IFA		165	219		12*	
5 IFAs	Ivermectina	141	Enrofloxacino	55	Monensina sódica	10
	Cipermetrina	113	Trimetoprim	52	Virginiamicina	7
	Permetrina	82	Neomicina	42	Bacitracina de zinco	5
	Butóxido de Piperonila	75	Florfenicol	38	Enramicina	4
	Abamectina	47	Gentamicina	34	Halquinol	3

Espécie	Bovino (1° lugar)	479	Bovino (1° lugar)	295	Bovino (3° lugar)	19
	Suíno (6° lugar)	91	Suíno (2° lugar)	293	Suíno (2° lugar)	30
	Frango de corte (9° lugar)	45	Frango de corte (3° lugar)	175	Frango de corte (1° lugar)	30
Origem	Nacional	815	-	575	-	28
	Importado	156	-	150	-	19

IFA: Insumo Farmacêutico Ativo. *Na busca dos aditivos, a tilosina e lincomicina apareceram, totalizando 14 formulações. Sendo a tilosina com quatro formulações, mas as mesmas foram proibidas em 2020 pela Instrução Normativa nº 01 de 2020 (BRASIL, 2020).

Já na Tabela 3 é apresentado o quantitativo de produtos por espécie animal (bovino, suíno e frango de corte).

Tabela 3 – Total de produtos registrados por espécie animal

		Bovino		Suíno		Frango de corte	
Total de produtos registrados		1357		700		378	
5 Grupos	Antiparasitários	479	Antimicrobianos	293	Antimicrobianos	175	
	Antimicrobianos	296	Antiparasitários	90	Anticoccidianos	56	
	Outros	165	Outros	89	Antiparasitários	45	
	Hormônios	111	Vitaminas e minerais	68	Outros	32	
	Vitaminas e minerais	106	Hormônios	31	Aditivo zootécnico melhorador de desempenho	30	
Total IFA		480		342		183	
5 IFA	Ivermectina	97	Trimetoprim	29	Trimetoprim	24	
	Cipermetrina	91	Florfenicol	25	Enrofloxacino	18	
	Abamectina	42	Ivermectina	23	Lincomicina	14	
	Butóxido de	38	Enrofloxacino	20	Salinomicina	13	
	Piperonila		Vitamina D3	19	Cloreto de	12	
	Clorpirifós	36			benzalcônio		
Origem	Nacional	1106		585		293	
	Importado	251		115		85	

Salientamos que no Brasil, até o momento, ao conhecimento dos autores, as informações oficiais dos antimicrobianos utilizados na produção animal ainda não são

disponibilizadas pelo MAPA - órgão estatal a quem incube tal fiscalização, de maneira que apenas os relatórios divulgados pelo Sindicato Nacional das Indústrias de Produtos para Saúde Animal expressam tais dados. Sendo assim, aqueles mais recentes do setor de saúde animal, indicaram, em 2021, um crescimento expressivo de 20,5 % quando comparado ao ano anterior de 2020, alcançando um faturamento líquido de 9.101 bilhões de reais, com 51 % desse total proveniente dos medicamentos para ruminantes, 12 % para aves e 11 % para suínos. No tocante à participação de cada grupo terapêutico, os antiparasitários e os antimicrobianos apresentaram notório destaque neste mercado, ao ocuparem o primeiro (27 %) e terceiro (27 %) lugares da demanda, respectivamente (SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE ANIMAL, 2021). Uma revisão da literatura voltada para países em desenvolvimento, concebida por Cuong *et al.* (2018), com o intuito de avaliar o uso de antimicrobianos na produção animal, relatou que apenas uma pesquisa expressou as estimativas de vendas nacionais destes medicamentos. Embora estes dados, considerados de forma isolada, não possibilitem suposições no que concerne às espécies e os modos de produção com mais elevado risco de uso, podem, quando mais abrangentes, evidenciar os direcionamentos gerais no decorrer do tempo, quando os quantitativos da produção animal se mantêm constantes. Na perspectiva da saúde pública, ainda é sobremaneira relevante o controle da dispensação, bem como a quantidade de antimicrobianos, seja em animais ou humanos (INTHAVONG *et al.*, 2021). Dominguez, Chacón & Wallace (2021), por sua vez, relataram que ainda que a abordagem dos padrões de consumo de antibióticos seja fundamental para intervenções e regulamentações assertivas, os padrões de consumo destes medicamentos têm sido pouco monitorados na América Latina.

No entanto, foi criado, em 2021, o AgroMonitora (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022), serviço este integrante do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária – AgroPrevine (BRASIL, 2017a). Seu objetivo é o aporte de informações no tocante à comercialização de todos os antimicrobianos, aditivos anticoccidianos e aditivos melhoradores de desempenho à base de antimicrobianos de uso veterinário registrados no MAPA, inclusive aqueles produtos sob licenciamento provisório, à exceção dos desinfetantes de uso veterinário. Neste aspecto, será de responsabilidade daquelas empresas detentoras dos registros dos produtos em comento, anualmente, fornecer a quantidade de princípio ativo em quilogramas dos antimicrobianos comercializados, com o objetivo de monitorar sua

utilização em animais (BRASIL, 2021; BRASIL, 2022). Entretanto, observamos que o AgroMonitora ainda está em um estágio muito preliminar.

Quanto ao grupo dos antimicrobianos, o qual merece destacada atenção e cuja introdução na medicina veterinária ocorreu de maneira paralela ao uso humano (VOLKOVA; DEMARS, 2016), comercializados desde 1938, com a classe das sulfonamidas (Prontosil), esta última associada a grande avanço, principalmente no período posterior à Segunda Guerra Mundial, finalizada em 1945 (KIRCHHELLE, 2018), o Brasil foi o seu segundo maior consumidor em 2020, atrás apenas da China e superando Índia, EUA e Austrália, que ocuparam os 3º, 4º e 5º lugares, respectivamente. Somados, estas cinco nações representam 58 % do consumo mundial de antimicrobianos e devem permanecer neste grupo até 2030 (MULCHANDANI *et al.*, 2023). Estima-se que cerca de 70 % de todos os produtos veterinários no mundo pertencem a este grupo (THIELE-BRUHN, 2003). Ainda que responsáveis pela preservação de milhões de vidas humanas, em 2017, 73 % do total utilizado no mundo foi destinado aos animais criados para alimentação (VAN BOECKEL *et al.*, 2017), tanto que, um artigo de fevereiro de 2023 publicado na *Plos Global Public Health* calculou que a utilização de antimicrobianos para bovinos, frangos, ovinos e suínos no mundo em 2020 foi contabilizada em torno de 99.502 toneladas (insumo farmacêutico ativo). A partir dessas tendências, até 2030, projeta-se uma elevação de 8,0 % no consumo global de todos os antimicrobianos em alimentos de origem animal, aproximadamente 107.472 toneladas. Da mesma maneira, a intensidade de uso de antimicrobianos no mundo foi estimada para crescer de 79,3 mg/PCU no ano de 2020 para 85,6 mg/PCU em 2030. Tal nível oscilou de forma considerável entre os países no referido ano de 2020, alcançando 337,8 mg/PCU na Tailândia em contraposição a 4,4 mg/PCU na Noruega. O Paquistão figura com a maior expectativa de aumento do uso de antimicrobianos (44 %), elevando de 2.184 para 3.143 toneladas, acompanhado pela Austrália (16 %) e Brasil (13 %). Em 2020, o consumo anual, em média, no mundo desse grupo por micrograma por unidade de biomassa de animal produzido atingiu os quantitativos de 59,6; 35,4 e 173,1 mg/PCU nos bovinos, aves e suínos, nesta ordem (MULCHANDANI *et al.*, 2023). Cabe destacar que a Unidade de Correção Populacional, denominada PCU (do inglês, *Population Correction Unit*), foi adotada como métrica padronizada pela Vigilância Europeia para o Consumo Antimicrobiano Veterinário (do inglês, *European Surveillance for Veterinary Antimicrobial Consumption* - ESVAC) da Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicine Agency* - EMA) para avaliação dos dados de uso de antimicrobianos

em animais de produção, além de possibilitar a comparação ao longo dos anos e observar as tendências. Para seu cálculo, soma-se o número de animais por espécie durante um ano e multiplica-se pelo peso padrão estimado de um animal nessa categoria na idade em que provavelmente receberia tratamento com antimicrobiano, o qual denomina-se de peso médio no tratamento (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021a; VETERINARY MEDICINES DIRECTORATE, 2016).

Ainda em relação aos resultados do estudo publicado por Mulchandani *et al.* (2023), o continente asiático foi o responsável pelo maior consumo de antimicrobianos em 2020 (58.377 toneladas, 59 %), sendo que deste montante, 32.776 toneladas (56 %) corresponderam apenas à utilização pela China. Embora África, Oceania e América do Sul apresentem números menores, há a expectativa de que elevem o uso de antimicrobianos em 25 %, 16 % e 14 %, respectivamente. Se consideradas as inclinações de uso por classe antimicrobiana, ainda que a intensidade de AMU tenha variado entre os países, as tetraciclinas representaram a maior utilização (33.305 toneladas) em 2020, com uma tendência de crescimento de até 9 % até 2030. Já no tocante aos pontos geográficos preocupantes (*hotspots*) de uso de antimicrobianos, a maior parte é encontrada na Ásia (67 %). Por sua vez, no continente americano, a predominância ocorreu no sul do Brasil e no centro-oeste dos EUA.

Nesse sentido, os BRICS, grupo formado pelos mais destacados países com economias emergentes (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul, ao ampliarem seus investimentos na pecuária intensiva, diante do respectivo crescimento da demanda por produtos oriundos desse setor, consequentemente elevaram a utilização de antibióticos veterinários, com o intuito de prevenir e controlar doenças infecciosas, além de incrementar a produtividade (KIM *et al.*, 2018). Partindo do pressuposto de manutenção das políticas até então adotadas, diante do aumento populacional esperado, projeta-se que, em 2030, o consumo dos BRICS seja em torno de 200 % maior se comparado às 42 bilhões de doses diárias definidas (DDD) estabelecidas em 2015 (KLEIN *et al.*, 2018; O'NEILL, 2015).

Já nos Estados Unidos apresentaram quantitativos também expressivos no tocante às vendas e distribuição de antimicrobianos clinicamente relevantes e empregados em animais de produção, sendo em torno de 41 % nos suínos (2.451,382 kg), 41 % nos bovinos (2.449,441 kg) e 2 % aos frangos (141.793 kg) , com destaque para as classes: tetraciclinas (66 %), penicilinas (13 %), macrolídeos (7 %), sulfonamidas (5 %), aminoglicosídeos (5 %), lincosamidas (2 %), cefalosporinas (< 1 %) e

fluoroquinolonas (< 1 %). Especificamente em relação aos bovinos, o tianfenicol (representante da classe anfenicóis que é permitido em gado), as lincosamidas, as cefalosporinas, os macrolídeos e as sulfonamidas representaram cerca de 92, 87, 80, 57 e 57 %, nesta ordem. Quanto aos suínos, as lincosamidas, tetraciclinas, fluoroquinolonas e macrolídeos alcançaram patamares de 87, 49, 47 e 42 %, respectivamente. Por sua vez, para os frangos de corte 5 % aminoglicosídeos, 5 % lincosamidas, 3 % de tetraciclinas e 2 % sulfonamidas. Já em relação aos dados relatados por via de administração: ração 62 %, água 30 %, injetável 6 %, oral ou tópica 1 % e intramamária <1 % (FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2021) indo ao encontro aos resultados mostrados por Lekagul, Tangcharoensathien & Yeung (2019).

Entretanto, naquele país, a venda de medicamentos veterinários reduziu 3 % entre 2019 e 2020, bem como 38 % entre 2015, ápice da sua comercialização, e 2020 (com 10.455.909 kg de antimicrobianos comercializados para animais produtores de alimento), além de 27 % no período 2011 a 2020. Tal fato pode estar relacionado a implementação de uma supervisão veterinária, a partir de 2017, para a comercialização de antimicrobianos criticamente importantes, antes vendidos sem qualquer restrição, à exemplo das tetraciclinas, responsáveis pelo maior volume de vendas internas em 2020 (3.948,745 kg), entretanto, com uma redução de 4 % em relação a 2019 (FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2021).

Na União Europeia (UE), relatório interagências que avaliou os dados compilados pelas redes de vigilância de todos os seus membros no período de 2016-2018 divulgou informações sobre o consumo de antimicrobianos e a resistência em bactérias de humanos e animais (do inglês, *Antimicrobial consumption and resistance in bacteria from humans and animals*), observou-se, que no ano de 2017, a venda de 4.122 e 6.558 toneladas de substâncias antimicrobianas ativas para humanos e animais de produção, nesta ordem, dados estes obtidos de 29 países da UE e do Espaço Econômico Europeu (EEA) que repassaram dados para a organização desta referida pesquisa. Neste mesmo ano, o consumo médio ponderado da população da UE (expresso em miligramas por quilograma de biomassa estimada) foi de 130,0 mg Kg⁻¹ em humanos (52,8-212,6 mg Kg⁻¹) e 108,3 mg Kg⁻¹ (3,1-423,1 mg Kg⁻¹) em animais de produção, nesta ordem, o que pode denotar a eficiência de medidas tomadas com o intuito de frear o uso de antimicrobianos nestes animais produtores de alimentos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021b). No futuro, acreditamos que tais números continuarão a reduzir, visto que o programa *Farm to fork*, objetiva a diminuição, neste bloco econômico, em 50 %

das vendas totais de antimicrobianos para animais de produção, bem como para a aquicultura até o ano de 2030 (EUROPEAN UNION, 2020), o que vai ao encontro do Plano de Ação de Saúde Única da União Europeia, o qual prescreve ações para incremento no monitoramento e vigilância da resistência antimicrobiana (EUROPEAN COMMISSION, 2017, 2019a; 2019b; 2020, MORE, 2020). Também vale a pena mencionar que, a partir do ano de 2022, de acordo com o artigo 118 do Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu, os animais ou alimentos de origem animal importados pela União Europeia não podem ter em sua cadeia produtiva a utilização de antimicrobianos ou grupos de antimicrobianos direcionados a determinadas infecções em humanos ou promotores de crescimento (EUROPEAN COMMISSION, 2019).

Quando avaliado por kg de biomassa, o consumo geral de antimicrobianos foi menor em animais produtores de alimentos do que em humanos neste período de análise, isto é, 2016-2018, resultado este inédito, desde o início do JIACRA (do inglês, *Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*), em 2011, e que pode estar relacionado à eficácia das medidas internas instituídas com a finalidade de reduzir os antimicrobianos em animais produtores de alimentos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021b).

No entanto, o alto consumo de agentes antimicrobianos e a resistência deles decorrente em animais e humanos em diversos países corroboram a necessidade dessas intervenções vem ganhando visibilidade ao longo dos anos. Neste aspecto, penicilinas, cefalosporinas de primeira e segunda geração e macrolídeos foram as classes com maior comercialização para humanos (miligramas por quilograma de biomassa estimada). Para animais destinados ao consumo humano, foram as tetraciclina e penicilinas que, em 2017, corresponderam a 30 % e 27 % das vendas, por essa ordem, montante este também expresso em miligramas por quilograma de biomassa estimada. A contar de 2011, o período 2016-2018 apresentou pela primeira vez um consumo geral de antimicrobianos por kg menor em animais de produção se comparado ao de humanos, dado ainda mais relevante aos consideramos que a resistência em bactérias de humanos foi associada à resistência naquelas de animais produtores de alimentos, esta última vinculada ao consumo de antimicrobianos em animais. Como exemplo, a associação positiva entre RAM em bactérias de animais produtores de alimentos e RAM daquelas provenientes de seres humanos foi encontrada para *Campylobacter* spp., provável consequência da sua presença em animais de

produção, ocasionando infecções de origem alimentar em humanos (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021b).

Ainda no tocante à União Europeia, as vendas de antimicrobianos de uso veterinário começaram a ser monitoradas a partir de 2010, pelo projeto de Vigilância Europeia do Consumo de Antimicrobianos Veterinários (ESVAC) (do inglês, *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*) (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021). Do último relatório das vendas de antimicrobianos veterinários em 31 países europeus, divulgado em 2021, extrai-se como as mais elevadas quantias de antimicrobianos, em proporção do total mg/PCU, aquelas de penicilinas (31,1 %), tetraciclina (26,7 %) e sulfonamidas (9,9 %), expressando um total de 67,7 % da soma de todas as vendas. O comércio de antimicrobianos da categoria B da Agência Europeia de Medicamentos (do inglês, *European Medicines Agency*), ou seja, cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, fluoroquinolonas, outras quinolonas e polimixinas, apresentou variação de < 0,01 a 0,7 mg/PCU, <0,01 a 12,9 mg/PCU, 0 a 1,1 mg/PCU e 0 a 15,9 mg/PCU, nesta ordem. Ainda sobre estas classes, a proporção de vendas agregadas (mg/PCU) para animais de produção representou 0,2 %, 2,6 %, 0,2 % e 2,8 % do total comercializado, respectivamente. No período de 2011 e 2020, as transações de cefalosporinas de terceira e quarta geração obtiveram uma redução de 32,8 %; as polimixinas, de 76,5 %; as fluoroquinolonas, de 12,8 %; e as quinolonas, de 85,4 %. Tais classes são igualmente tratadas como criticamente importantes pois representam elevada predileção para a medicina humana, de acordo com a OMS, que do mesmo modo acrescenta macrolídeos (e cetolídeos) neste grupo. Esta última classe concentrou 8,8 % do total da comercialização de antimicrobianos para animais de produção no ano de 2020. No mesmo período, as transações de antimicrobianos para tratamento em grupo, isto é, na forma de pó oral ou solução oral e pré-mistura, com uma substância ativa antimicrobiana, contemplaram 85,7 % do total. Já aquelas formulações com duas ou mais, representaram 14,3 % (EUROPEAN MEDICINES AGENCY, 2021a).

Dutra *et al.* (2021) avaliaram a utilização de antimicrobianos em 25 rebanhos suínos brasileiros e evidenciaram resultados assustadores, sobretudo se considerarmos a importância do Brasil no cenário de produção dessa *commoditie*. Foram utilizados 26 medicamentos de 14 classes de antimicrobianos para tratamento preventivo dos animais, incluindo alguns antimicrobianos criticamente importantes utilizados em humanos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019), como cefalosporina de terceira geração, colistina, fosfomicina, fluoroquinolonas e gentamicina. O valor médio dos

antimicrobianos utilizados foi de 358,4 mg Kg⁻¹ (5,4 a 585,6 mg Kg⁻¹) de suíno produzido; com a exposição ao longo da vida do animal a estes antimicrobianos em torno de 73,7 %, e utilização de, por volta, sete medicamentos diferentes (dois a 11), demonstrando ser uma prática difundida nas granjas. O mais intrigante e ao mesmo tempo motivador, é a inexistência de correlação estatística entre a utilização de antimicrobianos e aumento do índice de produtividade, em outras palavras, as granjas que mais utilizaram antimicrobianos não tiveram a maior eficiência produtiva. Ademais, a constatação da grande modificação das doses e do tempo de utilização de alguns medicamentos possibilita inferir que o uso *off-label* é uma prática corriqueira nesses rebanhos (DUTRA *et al.*, 2021). Diante dessa constatação, o mundo tem voltado o olhar para o Brasil, conforme destacado por Mulchandani *et al.* (2023), uma vez que, embora seja o maior exportador de diferentes tipos de carne mundialmente, ainda não possui uma estrutura regulatória adequada e avançada em relação ao uso de antimicrobianos em animais de produção.

Em que pese a exigência de receituário veterinário para a venda de produtos antimicrobianos, de acordo com o artigo 21 da Normativa nº 26 de 2009 (“Os produtos antimicrobianos de uso veterinário só podem ser comercializados ao usuário sob prescrição do médico veterinário, devendo a informação “VENDA SOB PRESCRIÇÃO DO MÉDICO VETERINÁRIO” constar, em destaque, na sua rotulagem”) (BRASIL, 2009), em nossa opinião é concebível que os resultados deste estudo, ao menos em parte, podem estar relacionados à ausência de retenção da prescrição desses importantes medicamentos no país, que já é realizada desde 2010 em relação aos antimicrobianos utilizados na medicina humana, de acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada nº 44 de 2010, da Anvisa (BRASIL, 2010, 2021b). Na mesma medida, são necessários avanços sobre a necessidade de uma regulamentação do uso *off-label*, bem como da publicidade dos antimicrobianos, com o intuito de restringir o acesso a tais medicamentos, pois, conforme já destacado por nosso grupo em um estudo anterior, o uso prudente de antimicrobianos demanda uma atenção prioritária (PAULA; SOUZA, 2020). Como consequência da discussão bastante avançada, mas não completamente madura, essa pauta foi contemplada pelo Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Agropecuária (PAN-BR-AGRO), cujo objetivo é aumento da supervisão veterinária no tocante aos antimicrobianos utilizados na produção animal (BRASIL, 2018), que conta com o aval inclusive do setor regulado, isto é, a indústria veterinária (BRASIL, 2019). Dessa forma,

esperamos que, em breve, a consulta pública seguida da normalização sobre o tema permita avanços no uso mais controlado dos antimicrobianos.

A redução da utilização e do uso inadequado de antimicrobianos é uma das premissas para conter a resistência, de modo que, para tanto, é indispensável uma comunicação efetiva entre pesquisadores, formuladores de políticas públicas, além dos demais indivíduos, dentre eles, médicos, agricultores, fabricantes de alimentos e pacientes. Somente a atuação conjunta de todos esses atores é capaz de promover programas de pesquisa e legislação eficazes (VENKATESAN, 2021a). Neste aspecto, Allel *et al.* (2023) relataram que o crescimento do consumo de antimicrobianos está atrelado à demanda por produtos a base de carne e à sua comercialização sem receita, notadamente em países em desenvolvimento, em que a população vem expandindo e adquirindo poder econômico.

Moura *et al.* (2022), ao analisarem as consequências de uma política nacional voltada à restrição da venda livre de antimicrobianos, implementada em novembro de 2010 na região metropolitana de São Paulo (Brasil), descreveram que tal ação pode influenciar os padrões de RAM, mas ainda assim são exigidas ações multifacetadas para impedir consequências não intencionais, em razão da complexidade do tema. Em outras palavras, condições socioeconômicas, padrões de prescrição, intensidade das inspeções governamentais, bem como projetos educacionais podem impactar na utilização de antimicrobianos.

Além da questão colocada acima, após a sua aprovação, há uma discussão em torno dos passos necessários para viabilizar a fase de implementação, principalmente em razão da realidade brasileira, que muitas vezes expressa desigualdades de acesso a um médico veterinário, visto que existem regiões do país em que sequer há uma assistência técnica contínua (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018). Podemos especular que outro ponto de destaque é a necessidade um controle efetivo da movimentação da dispensação (entradas e saídas) dos medicamentos em comento, por meio de um sistema nacional apropriado de gerenciamento informatizado de rastreabilidade e a capacitação para o devido acesso às suas funcionalidades nos estabelecimentos comerciais do país. Nesse aspecto, já há um sistema do MAPA, denominado SIPEAGRO, no qual é feita a prescrição pelo veterinário e o seu respectivo registro online no Brasil.

Embora pareça espantoso, a resistência antimicrobiana (RAM) ainda é desconhecida pela população em geral, ao menos nos EUA, uma constatação

assustadora, em razão da gravidade do assunto (THE LANCET MICROBE, 2023). Ademais, aumentar a conscientização e educação continuada é crucial para que profissionais da área veterinária possam colaborar não somente com a adoção de medidas preventivas, mas também com possíveis doenças no rebanho, de maneira a não se limitarem apenas à prescrição de determinado produto, mas ainda com a orientação dos proprietários sobre seus os possíveis riscos para a saúde pública. Embora o censo agropecuário mais recente, realizado em 2017 pelo IBGE, não aborde tais análises, pode assumir que discussão dos agrotóxicos, por exemplo, é potencializada pelos problemas e desigualdades sociais nas propriedades, uma vez que 89 % dos produtores utilizaram agrotóxicos sem qualquer orientação técnica e 16 % sequer sabiam ler e escrever. Tal fato pode resultar em mais riscos à saúde, em razão da falta de informação e conhecimento, que permeia a agropecuária no país (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2018).

Sobre a questão da redução do uso de antimicrobianos, Helliwell, Morris & Raman (2020) concluíram que sua administração apresenta efeitos desiguais nas relações animal-humano, até mesmo nas práticas de cuidado e suas consequências. O manejo dos antimicrobianos em cada rebanho numa fazenda não pode ser tratado de maneira homogênea, ou seja, simplesmente voltado à redução do uso de antibióticos. Pelo contrário, tal objetivo é atingido a partir de intervenções específicas em cada coletividade, com consequências variadas para os animais e seus cuidados.

Importante pontuar que o uso de *off-label* (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021) desses antimicrobianos pode resultar em resíduos potencialmente nocivos nos produtos oriundos desses animais, já que uma análise completa e criteriosa do risco da segurança dos alimentos pode não ter sido executada. Sendo assim, a alteração da dose de um medicamento aprovado, por exemplo, pode proporcionar dúvidas quanto à uma possível exposição humana (GEHRING; BAYNES; RIVIÉRE, 2006).

Ainda, considerando os resultados do estudo de Dutra *et al.* (2021), nos perguntamos: podemos tratá-los como apenas a “ponta do iceberg” em termos de uso de antimicrobianos para suínos no Brasil? Olhando mais de perto, os dados devem ser interpretados com cautela e essa questão ainda não pode ser respondida. Observamos uma limitação do estudo supracitado, que abrangeu as três maiores regiões produtoras de suínos (sudeste, sul e centro-oeste), o que impossibilita sua generalização e deve ser considerado uma conclusão preliminar, com o intuito de não subestimarmos ou

superestimarmos as informações do uso destes medicamentos nas granjas brasileiras. É claro que tais resultados podem refletir a realidade dessas regiões e demonstrar um interessante ponto de partida para novas pesquisas, considerando que tanto quanto sabemos, não há um único estudo que tenha contemplado o uso de antimicrobianos em outras cadeias produtoras, como bovinos, aves e suínos.

Mesmo o histórico de monitoramento de antimicrobianos no país (BRASIL, 2003, 2004, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010, 2023), que apresenta resultados baixos de não conformidades, deve inspirar cuidado em suas análises. Isso porque ao considerarmos, em um cenário humano normal, o conjunto de múltiplos resíduos químicos a que os indivíduos possam ser expostos simultaneamente por meio da dieta, ou seja, uma multiexposição, com a interposição de substâncias coexistentes, pode contribuir para uma maior ingestão diária de medicamentos, além das questões relacionadas à resistência antimicrobiana, devido a exposição maciça dos animais tratados, o que é um motivo preocupante e não deve ser ignorado. Além disso, existem evidências emergentes de a referida multiexposição, ainda que cada produto químico não propicie qualquer efeito individualmente, pode ocasionar resultados adversos, como reações alérgicas ou elevação da resistência antimicrobiana cruzada (GAMBOA-CRUZ *et al.*, 2021; KORTENKAMP; FAUST, 2018). Dessa forma, entender os padrões de utilização desses fármacos é um passo importante para o debate em andamento sobre a identificação de áreas prioritárias e proposição de políticas públicas mais eficazes.

Até esta data, não encontramos nenhuma orientação relacionada somente às misturas (associações) de medicamentos veterinários, entretanto, os riscos toxicológicos carecem de vários esclarecimentos. Para tanto, alguns documentos de orientação da Autoridade Europeia para a Segurança dos Alimentos (EFSA) foram elaborados e propuseram uma perspectiva em níveis para uma avaliação de risco de determinada mistura a partir dos seus componentes (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2013, 2019). No Regulamento Europeu 396/2005 (EUROPEAN UNION, 2005), que trata a respeito dos níveis máximos de resíduos de agrotóxicos em alimentos, a EFSA afirma, dentre outras pontuações, que é importante realizar mais estudos para viabilizar uma metodologia que pressuponha as ações cumulativas e sinérgicas. Para tais misturas, os LMRs devem ser fixados após consulta à própria EFSA, diante da exposição humana às substâncias ativas dessas combinações e seus resultados cumulativos, agregados e sinérgicos na saúde dos indivíduos.

3.2.3 Finalidades de uso

Na medicina veterinária, os medicamentos são utilizados de duas maneiras principais: o uso terapêutico ou “uso médico veterinário” e uso não terapêutico. A primeira tem o intuito de, mediante a administração ou aplicação de antimicrobianos, tratar (incluindo a finalidade metafilática) ou prevenir doenças. Já o uso não terapêutico é relacionado a sua utilização como aditivo zootécnico melhorador de desempenho (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021).

Sendo assim, pode-se definir o tratamento de uma doença como a administração ou aplicação de antimicrobianos em um animal ou um grupo destes que possuem sinais clínicos de doença infecciosa (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021). O emprego terapêutico vislumbra o tratamento de infecções existentes, seja mediante a administração individual, em suínos ou bovinos a partir da via parental ou oral, ou coletiva, como nas populações doentes na avicultura e suinocultura (PHILLIPS *et al.*, 2004; SPINOSA; PALERMO-NETO; GORNIK, 2014). Quando realizado coletivamente, a água e a ração para consumo dos animais pode ser a via utilizada para tanto (SCHWARZ; KEHRENBURG; WALSH, 2001; SPINOSA; PALERMO-NETO; GORNIK, 2014). Nos bovinos, a finalidade terapêutica dos antimicrobianos é direcionada precipuamente ao tratamento de infecções respiratórias em bezerros e adultos sobretudo com o aumento do confinamento, da mastite nas vacas (PHILLIPS *et al.*, 2004) e diarreia em bezerros.

Quando administrados ou aplicados de modo profilático/preventivo, com doses subterapêuticas e, em algumas hipóteses, com doses terapêuticas, mediante a ração ou a água, prática esta corriqueira na pecuária em massa (MORENO; LANUSSE, 2017), estes medicamentos proporcionam a proteção perante possíveis infecções causadas por micro-organismos patogênicos (SPINOSA; PALERMO-NETO; GORNIK, 2014), bem como a redução de intervenções terapêuticas necessárias ao controle destas enfermidades (SCHWARZ; KEHRENBURG; WALSH, 2001). Tal utilização deve restringir-se às ameaças de um possível surto de doença infecciosa (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021) e ser adotada durante um pequeno lapso temporal, em torno de 5 a 10 dias. É importante destacar que as concentrações dessa modalidade são, via de regra, muito maiores do que a utilização dos antimicrobianos como aditivo zootécnico melhorador de desempenho (BARTON, 2014). São exemplos dessa finalidade as medidas assépticas direcionadas ao animal em que é realizado

procedimento cirúrgico, com o intuito de protegê-lo de eventual infecção; além da profilaxia de vacas durante a secagem, momento em que a incidência de mastite é maior; além de outras situações que proporcionam um aumento do risco às infecções - vacinação, transporte, mistura de rebanhos e desmame de suínos (SCHWARZ; KEHRENBURG; WALSH, 2001; SPINOSA; PALERMO-NETO; GORNIK, 2014; LEKAGUL; TANGCHAROENSATHIEN, 2019).

Ainda, os medicamentos veterinários detêm a finalidade de aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho, quando administrados com o objetivo de elevar o ganho de peso e/ou a eficiência da ração nos animais de produção (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021). Na década de 1940, o efeito promotor de crescimento dos antimicrobianos foi constatado em animais alimentados com micélio seco de *Streptomyces aureofaciens* trazendo resíduos de clortetraciclina (STOKSTAD *et al.*, 1949; DIBNER; RICHARDS, 2005; NIEWOLD, 2007). Entre a referida década e a de 1950, o uso de antibióticos como promotores de crescimento foi um dos elementos da suplementação na alimentação animal denominado como “fator de proteína animal” (APF) (do inglês, “*Animal Protein Factor*”). Retratado como uma substância não identificada fundamental para rações balanceadas de suínos e aves, alegou-se, em princípio, que o APF nada mais era seria do que a vitamina B₁₂. No entanto, posteriormente foi descoberto que era composto também por antibióticos (CUNHA *et al.*, 1949; GONZALEZ RONQUILLO; ANGELES HERNANDEZ, 2017).

Não podemos esquecer que alimentação animal é de suma importância para a sustentabilidade dos modelos de produção animal, uma vez que aproximadamente 70 % dos seus custos são para tanto. Por isso, como a opção adotada quanto à dieta na fazenda repercute em toda a cadeia produtiva animal, este manejo necessita avaliar aspectos como o potencial genético do rebanho, as condições agroecológicas, as necessidades do mercado, dentre outras (GONZALEZ RONQUILLO; ANGELES HERNANDEZ, 2017).

A ação dos antibióticos como promotores de crescimento vincula-se à sua relação com a microbiota intestinal. Sendo assim, sua utilização pode reduzir a mortalidade, além de estimular o crescimento e a conversão alimentar, encurtando o ciclo de produção animal, gerando assim, melhoria na eficiência na produtividade (DIBNER; RICHARDS, 2005; NIEWOLD, 2007). Todavia, esta finalidade têm sido razão de questionamento e controvérsia. Grande parte do debate apresenta alguns pontos que não favorecem seu uso, pois a utilização prolongada de antibióticos, em baixas

concentrações - de 5 % a 10 % da sua indicação terapêutica – teria maior probabilidade de promover a resistência bacteriana (SPINOSA; PALERMO-NETO; GORNIK, 2014; ANDERSSON; HUGHES, 2014; RONQUILLO; HERNANDEZ, 2017). Esse fato foi reforçado com a investigação de Looft *et al.* (2012), a fim de entender os impactos dos antimicrobianos inseridos na ração no microbioma intestinal de animais. Outro exemplo muito bem documentado é a revisão sistemática e meta-análise publicada por Nobrega *et al.* (2021), a respeito do predomínio de genes de resistência aliado ao uso restrito de antimicrobianos em animais de produção. Estes autores verificaram associações expressivas entre a proibição da avoparcina – antimicrobiano exclusivamente de uso veterinário - e a redução da identificação do gene *vanA* (gene de resistência à vancomicina) em amostras de animais e humanos.

Por essa razão, mesmo com os estimados impactos econômicos e decorrente aumento dos custos de produção (CARDEAL *et al.*, 2019), encontra-se no centro das discussões mundiais a tendência ao banimento daqueles antimicrobianos com finalidade de aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho (promotores de crescimento), sobretudo aqueles clinicamente importantes para a medicina humana. Tal medida foi adotada pela União Europeia desde 2006 (EUROPEAN COMMISSION, 2003), mais recentemente, pelos Estados Unidos - quarto maior consumidor de antimicrobianos veterinários (MULCHANDANI *et al.*, 2023), em 2017, (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022b) e pela China, maior consumidor de antimicrobianos na produção de alimentos (MULCHANDANI *et al.*, 2023), desde 2020 (CHINA, 2019).

Uma revisão sistemática e meta-análise de 181 estudos, publicada por Tang *et al.* (2017) ao analisarem a restrição do uso de antimicrobianos em animais de produção e seu impacto na resistência nos animais e seres humanos, verificaram que aparentemente tais intervenções propiciaram uma atenuação da resistência em animais produtores de alimentos e indivíduos em contato direto com esses animais, e ainda, de modo mais incipiente, na população em geral. Já no ano de 2019, outra revisão sistemática e meta-análise foi desenvolvida e publicada por este grupo (TANG *et al.*, 2019), com o intuito de averiguar qual modelo ou nível de restrição ao uso de antibióticos em animais de produção propicia o maior benefício: 1) restrição completa; 2) restrição de classe única de antibiótico; 3) restrição única de antibiótico; 4) todas as restrições de uso não terapêutico; 5) restrição de promotor de crescimento e profilaxia; 6) restrição do promotor de crescimento e 7) outro/indeterminado.

Embora as restrições completas tenham propiciado uma diminuição de 15 % na resistência a antimicrobianos, as abordagens menos restritivas também alcançaram uma redução de 9 % a 30 %. Assim, concluíram que intervenções amplas, que impedem o uso global de antibióticos, mostraram-se mais eficazes na redução da resistência a tais medicamentos, se comparadas àquelas direcionadas a uma classe ou um antibiótico específico. É importante ressaltar que as intervenções que mantiveram o uso terapêutico de antibióticos são tão eficazes quanto as que restringem todos os usos de antibióticos, de modo que estas últimas se tornam dispensáveis, uma vez que o uso criterioso de antibióticos, à exemplo do tratamento de doenças clínicas em animais afetados, não parece prejudicar os esforços para diminuir a RAM (TANG *et al.*, 2019).

Segundo o Quinto Relatório Anual da OMSA (Organização Mundial de Saúde Animal (do inglês, *World Organization for Animal Health* / OIE - *Office International des Epizooties*) sobre Agentes Antimicrobianos (do inglês, *OIE Annual Report on Antimicrobial Agents intended for use in animals*), no ano de 2019, de um total de 160 países participantes, 26 % utilizaram antimicrobianos na finalidade de promotores de crescimento, prática esta prevalente nas Américas, África, Ásia, Extremo Oriente e Oceania (WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH, 2021b).

Nessa direção, no Brasil, uma tendência ao banimento iniciou-se a partir de 1998 com a avoparcina e, com a intensificação dos debates sobre o uso de antimicrobianos aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho, mais recentemente, em 2020, com a tilosina, lincomicina e tiamulina (BRASIL, 2020b). Entretanto, ainda são permitidos, como os princípios ativos bacitracina e virginiamicina, apesar da sua importância à saúde humana (BRASIL, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Acreditamos que em breve as referidas substâncias sejam também proibidas, uma vez que já está em andamento proposta para o seu banimento (BRASIL, 2022).

Em particular, a colistina, denominada também como polimixina E (LI *et al.*, 2019) foi adotada em uso terapêutico pela primeira vez no ano de 1959. Todavia, sua utilização foi restrita desde o início da década de 1970 até o começo do século XXI, em razão da sua toxicidade, bem como do uso de outros antibióticos com menor prejudicialidade (BISWAS *et al.*, 2012). Hoje, este antimicrobiano é reservado a opção de tratamento último recurso para bactérias resistentes em humanos (YU *et al.*, 2017; FALAGAS; KASIAKOU, 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019) e mesmo assim, micro-organismos resistentes a colistina tem sido cada vez mais identificados a partir de isolados clínicos hospitalizados em hospitais brasileiros (LONGO *et al.*, 2019;

LONGO *et al.*, 2021; MARTINS-SORENSEN *et al.*, 2020; ROCHA *et al.*, 2022). Tal princípio ativo foi proibido como promotor de crescimento no Brasil apenas em 2015 após o relato de um mecanismo transferível do gene *mobilized colistin resistance mcr-1* de resistência à colistina mediada por plasmídeo em *Escherichia coli* em animais na China no ano de 2016, expressão esta distinta dos mecanismos clássicos de resistência à colistina oriundos de mutações cromossômicas (LIU *et al.*, 2016). Então, nos questionamos qual o cenário atual da expressão de tal gene nos alimentos de origem animal brasileiros. Não foi surpreendente Chiba *et al.* (2019) descreverem a detecção de resistência à colistina mediada por *mcr-1* em isolado de *E. coli* na carne de frango exportada do Brasil ao Japão. Estes autores relataram ainda a eminente possibilidade de que as bactérias resistentes possam ser transmitidas para humanos pelo consumo da carne, gerando a necessidade de um monitoramento e vigilância rigorosos para evitar sua disseminação aos indivíduos, informação esta sobremaneira preocupante.

Recentemente, Vasconcelos *et al.* (2020) apresentaram a sequência completa do genoma de uma *Escherichia coli* fenotipicamente resistente à colistina ST359, apresentando o gene *mcr-1* proveniente de carcaças de frango de um mercado público do nordeste brasileiro, o que pode ser oportuno em estudos epidemiológicos relacionados a disseminação da resistência à colistina entre *Enterobacteriaceae* na cadeia dos alimentos, bem como suas repercussões na saúde pública. Além disso, a referida cepa demonstrou resistência a antimicrobianos de outras diferentes classes, como aminoglicosídeos, β -lactâmicos, colistina, macrolídeos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclina e trimetoprima. Por sua vez, Leite *et al.* (2020) destacaram de maneira inédita a existência de uma cepa de *Salmonella Typhimurium* fenotipicamente mediada pelo gene *mcr-9* resistente a colistina reafirmando a potencialidade dos suínos no Brasil como reservatórios. Por fim, Furlan *et al.* (2022) mostraram uma elevada incidência e pluralidade de bactérias resistentes à colistina (em todas as amostras) e produtoras de MCR-1 (em 75 % das amostras) em amostras de águas superficiais brasileiras, resultados que podem ser subestimados e impactados por atividades antrópicas na região. Esses achados indicam que a resistência a tais substâncias farmacologicamente ativas continua inabalável e podem ser mais comuns do que se reconhece atualmente, mais ainda carecem de avaliações mais experimentais. Além disso, uma revisão sistemática sobre a resistência à colistina mediada por plasmídeos na América Latina e Caribe, foi publicada em 2019, por Oliveira, Paiva & Lima.

Conforme apresentamos na Tabela 4 uma lista dos aditivos ainda permitidos e em quais grupos de espécies licenciadas, bem como daqueles aditivos proibidos e suas respectivas legislações.

Tabela 4 – Antimicrobianos aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho permitidos e proibidos no Brasil, bem como os documentos/legislação correspondentes

Aditivos permitidos (n=11)	Animais de produção	Aditivos proibidos/Legislação
Avilamicina	Aves (frango de corte, galinha matriz, peru); suíno	Anfenicóis/BRASIL, 2009
Bacitracina*	Aves (frango de corte, franga de reposição, galinha matriz, galinha poedeira, peru); bovino; equino; suíno	Antimoniais/BRASIL, 2002
Clorohidroxiquinolona	Aves (frango de corte, galinha poedeira); suíno	Arsenicais/BRASIL, 2002
Enramicina	Aves (frango de corte, galinha matriz, peru); suíno	Avoparcina/BRASIL, 1998
Flavomicina	Aves (frango de corte, galinha poedeira, peru); bovino; suíno	Beta-lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas)/BRASIL, 2009
Halquinol	Aves (frango de corte, galinha matriz); suíno	Carbadox/BRASIL, 2005
Lasalocida	Aves (frango de corte, peru); bovino	Cloranfenicol/BRASIL, 2003
Monensina	Aves (frango de corte, franga de reposição, galinha matriz, galinha	Colistina/BRASIL, 2016

Aditivos permitidos (n=11)	Animais de produção	Aditivos proibidos/Legislação
	poedeira, peru); bovino; ovino	
Narasina	Aves (frango de corte); bovino; suíno	Eritromicina/BRASIL, 2012
Salinomicina	Aves (frango de corte, galinha matriz, galinha poedeira); bovino; suíno	Lincomicina/BRASIL, 2020
Virginiamicina*	Aves (frango de corte, galinha matriz, galinha poedeira); bovino; suíno	Espiramicina/BRASIL, 2012
—	—	Nitrofuranos/BRASIL, 2003
—	—	Olaquinox/BRASIL, 2004
—	—	Quinolonas/BRASIL, 2009
—	—	Sulfonamidas sistêmicas/BRASIL, 2009
—	—	Tetraciclina/BRASIL, 2009
—	—	Tiamulina/BRASIL, 2020
—	—	Tilosina/BRASIL, 2020
—	—	Violeta de Genciana (Cristal Violeta)/

*Autorizado de importância para a saúde humana. Fonte: Elaborada de acordo com Brasil, 2022, com adaptações.

A partir de uma detalhada análise do mercado, por mais que exista uma forte dependência do seu uso, para nós, essa finalidade de uso deve ser desencorajada. A urgência é real, mas somente se consolida se, no futuro próximo, a sua eliminação de uso for efetivada, com o objetivo de preservar a eficácia dos antimicrobianos atualmente disponíveis, reservando-os apenas para utilização humana. Conforme enfatizado por De

Brabander *et al.* (2007), o termo “hormônios” é associado negativamente pelo consumidor europeu. Tal percepção está vinculada ao risco à saúde pública que os resíduos destes em carne podem provocar. Imaginamos que, num futuro breve, esse discernimento também se estenda ao público brasileiro quanto aos aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho.

3.2.4 Riscos associados ao uso - Resíduos

O manejo veterinário com base na utilização de medicamentos, capazes de assegurar a saúde, o bem-estar dos animais (WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH, 2020), e, conseqüentemente, a produção, ainda é uma necessidade (COOPER *et al.*, 2015). Nesse sentido, a ausência de antibióticos, por exemplo, não possibilitaria o tratamento eficiente de doenças infecciosas bacterianas, controlando ou evitando os surtos dentro de um rebanho (OKOCHA; OLATOYE; ADEDEJI, 2018). Destaca-se que o uso de antimicrobianos em alimentos para animais deve ser restrito às hipóteses de manutenção da saúde animal e condicionado a uma supervisão ou consulta veterinária (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2012). Além disso, o seu uso prudente exige o fornecimento de instruções acessíveis e claras pelos seus fabricantes, bem como a correta distribuição e manuseio, inclusive com a observância dos períodos de carência necessários antes do abate (OKOCHA; OLATOYE; ADEDEJI, 2018).

Considerando todo o exposto, o uso de medicamentos na produção animal, desde que respeite os parâmetros de segurança dos alimentos, contempla uma das cinco liberdades e seus desdobramentos no bem-estar animal, isto é: livre da dor, ferimento e doenças, além da sua prevenção ou diagnóstico rápido e respectivo tratamento (FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL, 2009). Sendo assim, o uso desses fármacos aliado a diferentes práticas de gestão de prevenção e controle de infecções, que incluem biosseguridade, higiene (BERMUDEZ, 2003 MALIJAN *et al.*, 2022), bem estar animal (DIANA *et al.*, 2020; MAZZA *et al.*, 2021; STYGAR *et al.*, 2020, 2021; ALBERNAZ-GONÇALVES; ANTILLÓN; HÖTZEL, 2022), vacinação (POSTMA *et al.*, 2015; RAASCH *et al.*, 2020; RAASCH *et al.*, 2018; IMAM *et al.*, 2021; POLLOCK *et al.*, 2020; HOELZER *et al.*, 2018; VEKEMANS *et al.*, 2021) além de inovações tecnológicas na produção (SANGUINET *et al.*, 2013), resguardam os rebanhos saudáveis de possíveis doenças e colaboram para melhorias, seja da qualidade de vida desses animais ou da produção de alimentos (MOUICHE *et al.*, 2020)

Destaca-se que a descoberta de alguns medicamentos representou o início de uma nova era, prolongando a expectativa de vida da população por meio da cura de doenças e melhoria da sua qualidade de vida (CLARDY; FISCHBACH; CURRIE, 2009; SHLAES; BRADFORD, 2018). Em uma perspectiva histórica, no ano de 1929, Alexander Fleming publicou um artigo relatando as propriedades antibacterianas da penicilina e deu início a “era dos antibióticos” (FLEMING, 1929). Em 1981, McDermott & Walsh descreveram que a introdução dos antibióticos possibilitou uma mudança no século XX equivalente àquela gerada pela máquina a vapor de James Watt no século XVIII (MCDERMOTT; ROGERS, 1982). Sua importância primordial está fora de qualquer dúvida, na medida em que seus pesquisadores estiveram no ponto mais alto da ciência, sendo laureados com prêmios Nobel de Medicina, à exemplo de Gerhard Domagk, em 1939, pela descoberta dos efeitos antibacterianos de uma sulfonamida – vendida comercialmente como prontasil (DOMAGK, 2022). Já Alexander Fleming, Ernst B. Chain e Howard Florey, em 1945, foram responsáveis por um novo marco no desenvolvimento humano pela descoberta da penicilina (beta-lactâmico) e da sua atividade sobre várias enfermidades infecciosas (FLEMING; CHAIN; FLOREY, 2022); Selman A. Waksman, no ano de 1952, foi premiado pela descoberta da estreptomicina (aminoglicosídeo) (WAKSMAN, 2021). Por fim, em 2015, os pesquisadores William C. Campbell e Satoshi Ōmura foram agraciados pela descoberta de uma avermectina, a ivermectina (antiparasitário) (CAMPBELL; ŌMURA; YOUYOU, 2022).

Entretanto, o uso excessivo e inadequado dessas substâncias aliado ao não cumprimento das Boas Práticas de Alimentação Animal (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2004) e as demais Boas Práticas Veterinárias, a utilização de substâncias proibidas ou a não adoção das instruções de uso constantes nas bulas, principalmente aquelas atinentes ao período de carência do medicamento, ou seja, o intervalo necessário para a eliminação da substância farmacologicamente ativa abaixo dos níveis permitidos pela legislação após a última utilização, poderão propiciar resíduos superiores aos limites máximos nos alimentos oriundos destes animais tratados, ou seja, essa prática pode ocasionar traços desses medicamentos naqueles produtos de origem animal (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b, RATH; MARTÍNEZ-MEJIA, SCHRÖDER, 2015; BACANLI; BAŞARAN, 2019; ROCCA *et al.*, 2017; CANTON; LANUSSE; MORENO, 2021; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2005).

Infelizmente, em 2021, Rees *et al.* verificaram uma realidade muito preocupante: produtores de leite no Reino Unido esporadicamente usam medicamentos

veterinários em totalidade aos termos da prescrição pelo médico veterinário. Ora as doses são aumentadas ou diminuídas; o tempo de tratamento é alterado e a opção por determinado medicamento é baseada em situações pontuais e contextuais, sendo o aconselhamento veterinário apenas uma delas.

Em nosso estudo anterior (PAULA; SOUZA, 2020), avaliamos com riqueza de detalhes as bulas de 443 produtos antimicrobianos de uso veterinários comercializados no Brasil (aves = 155; bovinos = 289 e suínos = 294), do total de bulas analisadas (n = 433). Foi com grande preocupação que detectamos que a maioria (n = 272; 62,8 %) apresentou de 35 % a 50 % de não conformidade (NC) de acordo a legislação em vigor. Não foi encontrada nenhuma amostra com o valor ideal de 100 % de conformidade de acordo com os requisitos legais fixados. Além disso, o maior percentual de NC foi de 76,9 %. Não obstante, este relato mostrou, no que diz respeito aos diferentes requisitos regulamentados, a necessidade de informação sobre o período de carência, inexistente em 12,0 % das bulas. Além dos problemas citados acima, foram apontadas as lacunas e sugestões que podem ser tomadas como um guia para futura revisão e aprimoramento do marco legal vigente. As insuficiências demonstradas colidem com o dever de instrução próprio destes documentos, infringindo o direito à informação, nos termos do artigo 6º, Inciso III do Código de Defesa do Consumidor (BRASIL, 1990). Conscientes da importância da bula para garantia da segurança dos alimentos, na medida em que auxilia o veterinário/prescritor, as medidas contra a resistência antimicrobiana também devem contemplá-las. Esta observação crucial talvez tenha sido o tópico mais negligenciado ou subestimado até agora no país por parte da comunidade científica e formuladores de políticas públicas.

Em relação às Boas Práticas Veterinárias, a literatura científica relata a utilização conjunta de mais de um antimicrobiano, com o intuito de propiciar um efeito sinérgico, isto é, uma diminuição na concentração de cada fármaco individualmente no produto final, que possibilita uma melhor atividade antimicrobiana no combate a infecções mistas, geradas por diversos patógenos (WALTON, 1983). Caso contrário, possivelmente seriam administradas concentrações elevadas de cada medicamento, ocasionando maiores períodos de carência e depleção tecidual (GAMBOA-CRUZ *et al.*, 2021).

Por outro lado, essa afirmação deve ser vista com muita cautela. Isso porque Xu *et al.* (2022) observaram *in vitro* o risco de interação medicamentosa entre a doxiciclina e o florfenicol. Nesse estudo, a doxiciclina inibiu o metabolismo de florfenicol,

impactando numa possível elevação da concentração residual deste último nos tecidos comestíveis de animais de produção. Tal fato decorre da inibição da expressão do CYP3A29 suíno pela doxiciclina, de modo que torna mais lento o metabolismo do florfenicol metabolizado por esta enzima. Dessa forma, esse uso simultâneo no tratamento clínico de tais animais necessita ser desencorajado. Caso contrário, fica claro a necessidade de um período de carência superior para preservar a segurança dos alimentos.

Ainda, quanto às boas práticas de fabricação e distribuição de rações medicamentosas, discute-se acerca dos diferentes fatores e estágios em que é possível a sua contaminação, ou seja, nas fábricas, no transporte ou mesmo no armazenamento (silos). Por exemplo, ainda na fábrica, tal situação pode decorrer das propriedades eletrostáticas da pré-mistura, no espaço morto do equipamento de produção ou na própria organização logística. Além disso, em algumas estruturas fabris, as linhas de produção não são exclusivas para cada espécie, possibilitando a contaminação cruzada. Quando na fazenda, a poeira de diversos tratamentos em variados setores da instalação pecuária pode exercer essa função. É necessário destacar que a contaminação cruzada antimicrobiana de rações não medicamentosas acarreta numa exposição dos animais de produção a níveis não terapêuticos de antimicrobianos, contribuindo para a seleção de bactérias resistentes em seus intestinos e, conseqüentemente, denotando um elevado risco de transmissão ao meio ambiente (GAUGAIN *et al.*, 2020). Sobre este tema, citamos o relatório da FAO/OMS (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2019), a Portaria nº 798 de 2023 do MAPA (BRASIL, 2023) e o regulamento europeu 2019/04 (EUROPEAN UNION, 2019).

Soares *et al.* (2022) pesquisaram sobre presença de resíduos de antimicrobianos e antiparasitários em 189 amostras de carne (bovina, suína e de frango), de laticínios e produtos cárneos comercializados na região de fronteira do Brasil, Argentina e Uruguai, consumidos no Rio Grande do Sul. Tais autores observaram resíduos em 26,45 % das amostras; sendo que 14,81 % apresentavam resíduos de antimicrobianos; e 11,64 %, de antiparasitários. Dos 50 resultados positivos, 40 % (15 da Argentina e 5 do Uruguai) evidenciaram resíduos além dos LMRs. Desse montante, 12 obtiveram resíduos antiparasitários acima dos LMRs.

Especialistas expressaram preocupações sobre os riscos dos antimicrobianos desde a década de 40, avisos estes ignorados em razão dos supostos benefícios imediatos destes na melhoria da produtividade (KIRCHHELLE, 2018). Sendo assim, os

resíduos decorrem de um vasto conjunto de substâncias em concentrações com nível de traços, na faixa de $\mu\text{g Kg}^{-1}$ (partes por bilhão - ppb) até em ng Kg^{-1} (partes por trilhão - ppt) (DE BRABANDER *et al.*, 2007; DE BRABANDER *et al.*, 2009), e podem ser conceituados como “os compostos originais e/ou seus metabólitos presentes em qualquer porção comestível de um produto animal, assim como os resíduos de impurezas relacionadas com o medicamento veterinário correspondente” (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2019; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b; EUROPEAN COMMISSION, 2009).

É importante dizer que um resíduo conforme o LMR para ele estipulado é seguro ainda que os alimentos com esse nível sejam consumidos em frequência diária durante toda a vida de um indivíduo (BAYNES *et al.*, 2016).

3.2.4.1. Impactos - Resistência aos antimicrobianos

Dentre os variados impactos negativos na saúde pública mundial ligados a desfechos clínicos graves decorrentes da exposição humana a resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal (BACANLI; BASARAN, 2019; MUND *et al.*, 2017), a indução e seleção de bactérias resistentes (RAM) aos antibióticos utilizados na medicina humana por meio da cadeia alimentar (CANIÇA *et al.*, 2019; TRAN-DIEN *et al.*, 2018; VERRAES *et al.*, 2013; XIONG; SUN; ZENG, 2018; MENKEM *et al.*, 2019; HE *et al.*, 2020; WITTW, 1998; MOLE, 2013; VOSS *et al.*, 2005; TORRES *et al.*, 2021; LAXMINARAYAN *et al.*, 2016; AKRAM; IMTIAZ; HAQ, 2023) é atualmente um dos maiores deles em que a literatura está amplamente voltada, pois apresentam consequências devastadoras, impactando não apenas na sua eficácia, mas impedindo avanços na saúde e na medicina tanto humana quanto veterinária (EWBANK *et al.*, 2022), até mesmo o tratamento de infecções comuns ocasionadas por organismos resistentes (EWBANK *et al.*, 2022; LAXMINARAYAN *et al.*, 2013; ADEBISI *et al.*, 2021; GUERRA *et al.*, 2020; HAUBERT *et al.*, 2017). A publicação de Theuretzbacher, 2017 já havia relatado a resistência a carbapenêmicos em patógenos gram-negativos, com taxas muito altas, iguais ou superiores a 75 % das cepas de *Acinetobacter baumannii* em diversos países (THEURETZBACHER, 2017). Essa problemática pode ocasionar aumento nos casos de doenças e no índice de mortalidade (NAVARRO-SAN FRANCISCO *et al.*, 2013; MUNOS-PRICE *et al.*, 2013; MURRAY *et al.*, 2022;

CONCEIÇÃO-NETO *et al.*, 2017). Por exemplo, Martin *et al.* (2018) mediante uma revisão sistemática e metanálise, observaram a associação entre resistência aos carbapenêmicos e mortalidade em adultos hospitalizados com sérias infecções por enterobactérias, e demonstraram claramente o maior índice de mortalidade dos pacientes infectados por enterobactérias resistentes quando confrontado com aqueles contaminados por enterobactérias sensíveis a carbapenem. Além disso, está associada a grandes custos econômicos, podendo causar uma preocupante crise econômica (THE WORLD BANK, 2017; BENGTSSON; GREKO, 2014; ANDERSON; CECCHINI; MOSSIALOS, 2019; GANDRA; BARTER; LAXMINARAYAN, 2014; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

A utilização exagerada de antimicrobianos e a sua consequente resistência são tratadas como uma “bomba-relógio” (WALSH, 2013). Conforme apontado, em 1945, Alexander Fleming na palestra do Nobel em Estocolmo, relatou a possibilidade de que no futuro a penicilina pudesse ser comercializada nas lojas e adquirida por qualquer pessoa, propiciando a submedicação e consequente exposição dos microorganismos a quantidades desses medicamentos e capazes de torná-los resistentes. O referido cientista ainda alertou: “(...) Se você usa penicilina, use o suficiente” (FLEMING, 1945). O contínuo processo de desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos foi discutido no manuscrito intitulado “A evolução da resposta à resistência aos antibióticos (1945-2018)”, por Podolski (PODOLSKY, 2018).

O intervalo entre os anos 1944 e 1972 foi considerado a “era de ouro dos antimicrobianos”, diante do relevante quantitativo de substâncias farmacologicamente ativas descobertas (AKRAM; IMTIAZ; HAQ, 2023; CHIN *et al.*, 2023; MOHR, 2016) e aprovados pelas agências reguladoras (SPELLBERG *et al.*, 2004). Não muito depois dessa introdução, observou-se a seleção e um favorecimento da resistência, já que estamos diante de um processo natural, de modo que a resistência aos antimicrobianos não representa uma novidade. No entanto, o seu uso inadequado intensificou significativamente este processo (SCHMIEDER; EDWARDS, 2011; COOK; WRIGHT, 2022; OLAITAN; ROLAIN, 2016; WRIGTH, 2019; PERRON *et al.*, 2015; VENTOLA, 2015). D’Costa *et al.* (2011), mediante análises metagenômicas direcionadas de DNA em amostras de sedimentos de *permafrost* beringianos de 30.000 anos, identificaram uma coleção relevantemente diversificada de genes capazes de codificar a resistência a antibióticos β -lactâmicos, tetraciclinas e glicopeptídeos.

Já no período entre 2000-2010 instaurou-se um panorama crítico, uma vez que a pesquisa e o desenvolvimento de fármacos não mais atendiam à demanda clínica por novos alvos antimicrobianos cada vez mais eficazes na luta contra a resistência antimicrobiana (PELLBERG, 2011). Ao contrário, foi notada uma diminuição considerável do quantitativo desses medicamentos aptos para os tratamentos exigidos (CLARDY; FISCHBACH; CURRIE, 2009). A boa notícia é que tal cenário mudou na última década (TALBOT *et al.*, 2019) após o apoio à pesquisa e inovação nesta área, como a ação da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (do inglês, *Infectious Diseases Society of America – IDSA*) que objetivava o desenvolvimento de 10 novos agentes antibacterianos eficazes e seguros até o ano de 2020 – iniciativa 10 x 20 (INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, 2010), sendo que 14 substâncias ativas foram aprovadas pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos de 2010 a 2019 para o tratamento de infecções graves, incluindo aquelas causadas por patógenos resistentes: ceftarolina, dalbavancina, tedizolida, oritavancina, ceftolozana-tazobactam, ceftazidima-avibactam, delafloxacino, meropenem-vaborbactam, plazomicina, eravaciclina, omadaciclina, imipenem-cilastatina-relibactam, lefamulina e cefiderocol (BOUCHER, 2020; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2022), e são associados a um maior sucesso clínico (SADER *et al.*, 2023; BENSACIA; SAHM, 2017; PFALLER *et al.*, 2022; NGUYEN *et al.*, 2020; HAKEAM *et al.*, 2022; HORNAK; REYNOSO, 2022; SHORTRIDGE *et al.*, 2020; LEE; KO; HSUEH, 2021; JOHNSTON *et al.*, 2021; PRAGASAM *et al.*, 2020; DUAH; BESHAY, 2022; CARVALHAES *et al.*, 2019; LEAHYA *et al.*, 2022; JONES *et al.*, 2019; WALKTY *et al.*, 2021; KOHNO *et al.*, 2021; HEO, 2021; XU *et al.*, 2022; PAUKNER *et al.*, 2022; LOVECCHIO *et al.*, 2021; BASSETTI *et al.*, 2021; PORTSMOUTH *et al.*, 2018; DIHN *et al.*, 2019).

Ainda assim, nenhum desses referidos antimicrobianos possui um amplo espectro, capaz de solucionar totalmente os distintos desafios oriundos da resistência a estes fármacos (TAMMA; HSU, 2019; KATSUBE *et al.*, 2017; JUBEH; BREIJYEH; KARAMAN, 2020; KOULENTI *et al.*, 2019a,b). Muito recentemente, em maio de 2023, foi publicado por Liu *et al.* (2023), na *Nature Chemical Biology*, a utilização de inteligência artificial de modo promissor para a seleção e o desenvolvimento de uma substância (abaucina) efetiva e direcionada contra o micro-organismo multirresistente gram-negativo *Acinetobacter baumannii*. Outro exemplo, são os resultados publicados em junho de 2023, na *Science Advances*, por Zhai *et al.*, (2023) em que identificado o potencial do medicamento cloreto de dequalínio (DEQ) ao desacelerar a resistência das

bactérias a ciprofloxacina. Obviamente, mais pesquisas que podem ser transformadoras estão sob investigação (ALTARAC *et al.*, 2021; BASSETTI *et al.*, 2021; BULMAN *et al.*, 2022; DEJA, 2021; EL-GHALI *et al.*, 2023; JEAN *et al.*, 2023; VENKATESAN, 2021c). Foram observadas também parcerias público-privadas, como o *AMR Action Fund*, que objetiva a criação de dois a quatro antibióticos até 2030, a partir de um expressivo aporte de investimentos, recursos e *know-how* (AMR ACTION FUND, 2023), bem como acreditamos que contínuos incentivos deverão surgir, expressando o quanto estamos satisfeitos em presenciar estes grandes avanços. Todavia, no Brasil, destes antimicrobianos em comento, até o momento, só foram aprovados ceftarolina (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b), tedizolida (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022d; BRASIL, 2021a) ceftazidima-avibactam (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022c; BRASIL, 2018), ceftolozana-tazobactam (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022e) e delafloxacino (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022a).

Guimarães *et al.* (2019), em uma avaliação sobre o uso de ceftazidima/avibactam (CAZ-AVI) contra infecções resistentes à polimixina em adultos internados em três hospitais universitários do sudeste do Brasil, observaram que todas as cepas produziram KPC-2 e foram suscetíveis a CAZ-AVI (MIC₉₀, 1 mg mL⁻¹), com uma elevada taxa de sucesso clínico (24/29 [82,7 %]), até mesmo para os casos bacterêmicos (75 %). Ainda, Perdigão Neto *et al.* (2020), ao avaliarem a atividade de antimicrobianos alternativos contra micro-organismos Gram-negativos multirresistentes em 50 isolados brasileiros geneticamente diferenciados, notaram uma satisfatória atividade de CAZ-AVI contra Enterobacterales. Neste aspecto, todos os isolados de *Serratia marcescens*, além do isolado de *Pseudomonas aeruginosa* e 96 % (26/27) dos isolados de *Klebsiella pneumoniae* foram suscetíveis. Por isso, é crucial ter um β -lactâmico ainda ativo diante dos microrganismos resistentes a carbapenêmicos. Mais recentemente, Bonnin *et al.* (2022) observaram que ceftazidima/avibactam é uma excelente opção terapêutica contra isolados clínicos de Enterobacterales produtores de OXA-48 (carbapenemase predominante na Europa Ocidental - OXA-48), com uma taxa de suscetibilidade de 99,5 %.

Por outro lado, os micro-organismos resistentes continuam prosperando, à exemplo do relatado em 2015 de um isolado clínico de *Klebsiella pneumoniae* resistente aos β -lactâmicos ceftazidima-avibactam (HUMPHRIES *et al.*, 2015; HOBSON *et al.*, 2020, SHIELDS *et al.*, 2018). Em outra oportunidade, Beirão *et al.* (2020) descreveram

a atividade do ceftolozano-tazobactam contra *K. pneumoniae* provenientes de pacientes internados em centros médicos brasileiros nos anos de 2016 e 2017, a qual foi afetada pela disseminação de *K. Pneumoniae*, produtora de ESBL e KPC-2. Já a coprodução de beta-lactamases por essas espécies prejudicou a atividade do ceftolozano-tazobactam. Leong & Chen (2022) ressaltam que *P. aeruginosa* já é de difícil tratamento, assim continua mesmo com novas opções, em razão dos elevados níveis de resistência ao ceftolozano-tazobactam (cefalosporina de amplo espectro), aliada aos já estabelecidos inibidores de β -lactamase, tazobactam (ZHANEL *et al.*, 2014) e ceftazidima-avibactam.

Ainda neste tema, Navarro-Carrera *et al.* (2022) descreveram a resistência ao meropenem-vaborbactam, um inibidor de β -lactamase com elevada atividade contra enzimas Ambler classe A e C, englobando carbapenemases KPC (DULYAYANGKUL *et al.*, 2020), oriundas de isolados clínicos de *Enterobacter roggenkampii* sem prévio contato ao vaborbactam. Já Dulyayangkul *et al.* (2020) mencionaram que a resistência ao meropenem-vaborbactam é atípica, no entanto, pode acontecer por causa da perda de porinas na *Klebsiella pneumoniae*, produtora de KPC.

Por sua vez, Bail *et al.* (2021) ao analisarem a prevalência de rRNA 16S metiltransferases (16S-RMTases) em *Enterobacterales* produtoras de carbapenemases (CPE) não suscetível à plazomicina, amostrados em vários hospitais no Brasil, destacaram que a produção de 16S-RMTases é um mecanismo crucial por propiciar elevados níveis de resistência de aminoglicosídeos. Dessa forma, a coexistência de 16S-RMTase e CPE deve ser vista com preocupação. Roch *et al.* (2021) observaram também a apreensão com a ampla disseminação de *rmtB* em um ambiente endêmico para clones produtores de KPC, em razão da sua resistência à grande parte dos aminoglicosídeos disponíveis, incluindo a plazomicina, resistente à enzima modificadora de aminoglicosídeos.

Já Boukthir *et al.* (2020) demonstraram que a eravaciclina (ERC), uma nova tetraciclina com atividade superior à tigeciclina (TGC), não é blindada aos episódios de resistência já pontuados para TGC. Ainda, esta pesquisa reporta a primeira descrição de isolados clínicos de enterococos resistentes a ERC. Além disso, pontua que a resistência a ERC está atrelada àquela de todas as tetraciclinas. Shi *et al.* (2020) destacaram o mecanismo de resistência à eravaciclina em *Acinetobacter baumannii*, por meio de uma mutação de deleção no sensor quinase *adeS*, levando superexpressão da bomba de efluxo AdeABC. Já a resistência ao imipenem/relebactam em um paciente com infecção por KPC-Kp, em que foram efetivados distintos tratamentos à base de

ceftazidima/avibactam, foi relatada por Gaibani *et al.* (2022). Vale destacar que a análise de frequência demonstrou que KPC-Kp resistente a imipenem/cilastatina/relebactam constituía em subpopulações mistas que abrigavam os alelos *bla*_{KPC-40} e *bla*_{KPC-53}. Por fim, Mariani *et al.* (2021) descreveram a colonização por cepas de *Escherichia coli* com concentração inibitória mínima aumentada para cefiderocol – um antibiótico sideróforo que pode ser empregado para superar a resistência Gram-negativa, por exemplo em cepas multirresistentes e carbapenem-resistentes (PORTSMOUTH *et al.*, 2018), bem como Kohira *et al.* (2020) verificaram um mecanismo de suscetibilidade reduzida ao cefiderocol, entre isolados clínicos de um programa de vigilância global.

Diante de todos estes resultados, tona-se inevitável a adoção de parâmetros para racionalizar/otimizar o uso de medicamentos existentes, numa comunhão entre os universos científico e empresarial, humano e animal, para a devida adequação do ambiente regulatório, desenvolvimento de novos medicamentos e abordagens (WOOLHOUSE; FARRAR, 2014). Por isso, a Organização Mundial de Saúde Animal (OMSA) tornou pública uma seleção dos antimicrobianos de importância veterinária, contendo aqueles medicamentos autorizados para uso em animais de produção. Nela não estão presentes classes/subclasses de antimicrobianos utilizados apenas na medicina humana ou apenas como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho, a qual foca os antibacterianos e outros antimicrobianos de importância veterinária (WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH, 2021a).

Sob esse olhar, se nenhuma política efetiva direcionada a sua prevenção e controle for adotada, um relatório financiado pelo Reino Unido e elaborado pelo economista britânico, Jim O'Neill, estimou que em 2050 a resistência aos antimicrobianos será a principal causa de mortes em todo mundo, ultrapassando o câncer, a cólera e o diabetes (O'NEILL, 2016). Infelizmente, esta projeção pode estar mais próxima, se considerarmos a COVID-19, caracterizada como uma grave crise de saúde global e pandemia desde 11 de março de 2020 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020), com mais de 627 milhões de infecções e número de mortes superior a 6,5 milhões até 1 de novembro de 2022 (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Dentre as suas possíveis consequências, preocupam os resultados do uso extensivo de antimicrobianos nas contenções de infecções dele decorrentes. Esta visão também foi apoiada por um número importante de autores e muitos outros exemplos poderiam aqui serem citados (AFSHINNEKOO *et al.*, 2021; RUIZ, 2020; KUEHN, 2020; ADEBISI *et al.*, 2021; CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2021; PAN AMERICAN HEALTH

ORGANIZATION, 2022; LANGFORD *et al.*, 2021; CANTÓN; GIJÓN; RUIZ-GARBAJOSA, 2020; PATEL, 2021; RAWSON *et al.*, 2020a,b; MONNET; HARBARTH, 2020; RODRÍGUEZ-BAÑO *et al.*, 2021; VIDYARTHI; DAS; CHAUDHRY, 2021; CLANCY; BUEHRLE; NGUYEN, 2020 ; DAHAL *et al.*, 2021; LANGFORD *et al.*, 2020; LAI *et al.*, 2021; ALBAHRANI *et al.*, 2022; DEL FIOLE *et al.*, 2022; POLLY *et al.*, 2022; FURLAN; CARAMELLI, 2021; SINGULANI *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2021; REHMAN, 2023; LANGFORD *et al.*, 2023; FUGA *et al.*, 2022). A Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) também lançou um alerta epidemiológico em outubro de 2021, sobre o surgimento e crescimento de novas combinações de carbapenases em Enterobacterales durante a pandemia de COVID-19 na América Latina e no Caribe (ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD, 2021). No Brasil, a detecção de bactérias resistentes aos antimicrobianos triplicou na pandemia (2019-2021) (MENEZES, 2021; AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021). Em 2021 a Anvisa publicou a nota técnica nº 05/2021 com orientações para prevenção e controle da disseminação de micro-organismos resistentes em serviços de saúde. Os dados oriundos das análises executadas no Laboratório Central do Estado do Paraná (LACEN-PR) evidenciaram uma elevação de 90 % de cepas MDR e de 130 % de *Acinetobacter baumannii*, sendo que aproximadamente 100 % destes isolados foram resistentes aos carbapenêmicos em amostras provenientes dos estados Paraná, Santa Catarina, Rio Grande do Sul, Mato Grosso e Mato Grosso do Sul, no período pandêmico (janeiro/2018 a março/2021). Além disso, a resistência à polimixina aumentou 20 % da totalidade de amostras de 2021 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021b). No mesmo ano, a Anvisa também publicou um comunicado de risco (GVIMS/GGTES/ANVISA nº 01/2021) alertando sobre a identificação de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenêmicos, coprodutora dos genes bla_{KPC} e bla_{NDM} provenientes dos estados do Paraná e de Santa Catarina, indicando um novo perfil de resistência para este micro-organismo no país (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2021a).

Dambroso-Altafini *et al.* (2022) analisaram as prováveis causas e consequências da rápida elevação de *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase portadora do bla_{NDM}, bla_{KPC}, ou ambos, e a disseminação desses genes entre bacilos Gram-negativos multirresistentes em uma Unidade de Terapia Intensiva de COVID-19 num hospital público brasileiro. Verificaram que o uso exacerbado de antimicrobianos propiciou a disseminação dessas bactérias. Ainda,

podemos citar o estudo “*The Impact of Covid-19 on Antibiotic Use*”, em andamento internacional e multicêntrico, financiado pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC), com o intuito de avaliar o impacto dessa doença em relação ao uso desses medicamentos, incluindo a possível elevação nos índices da resistência antimicrobiana, cujo coordenador nacional é o Dr. Ícaro Boszczowski (ALEJANDRO, 2022). Por fim, um estudo publicado em julho de 2023 por Kiffer *et al.* demonstrou por meio da avaliação das informações de identificação de carbapenemases de hospitais brasileiros, no período pandêmico 2020-2022 um aumento de 65,2 % para Enterobacterales além de uma alteração nos perfis de carbapenemases com o gene *bla_{NDM}* (KIFFER *et al.*, 2023). Nos Estados Unidos, embora os investimentos em prevenção e os programas de melhoria de uso de antimicrobianos tenham abrandado o número de óbitos por infecções resistentes a antimicrobianos em 18 % no período de 2012 a 2017, a pandemia ocasionou um retrocesso neste cenário (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022).

A estipulação de 10 milhões de mortes por O'Neill na pesquisa de 2016 relatada acima (O'NEILL, 2016), com base no relatório publicado por este autor em 2014 (O'NEILL, 2014), ainda que num primeiro momento revele-se impressionante mostra-se extremamente concebível. Isso porque, este autor estimou, em torno de 700.000 indivíduos morrem por ano em razão de cepas resistentes. Um estudo mais atualizado, publicado em 2022, corrobora essas previsões. Com o objetivo de averiguar o impacto da RAM para uma lista de patógenos e combinações de patógenos-fármacos, com resultados globais e regionais fundamentados em projeções de 204 nações, uma análise sistemática publicada por Murray & colaboradores (2022) estimou que em 2019, 1,27 (0,9 -1,7) milhões de mortes anuais foram atribuídas diretamente à RAM bacteriana, número esse superior aos óbitos decorrentes do HIV/Aids, em concordância com o estudo aqui citado. Deste número, 84.300 mil mortes foram atribuídas a RAM na América Latina e no Caribe. Em acréscimo, os seis patógenos mais relevantes a nível global para mortes decorrentes da resistência (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, nesta ordem) ocasionaram 929.000 mortes causadas diretamente por RAM no ano de 2019, afetando especialmente naqueles países com menos recursos, particularmente daqueles situados na África subsaariana ocidental e no sul da Ásia (MURRAY *et al.*, 2022). Na América Latina e no Caribe esse padrão de patógenos se

manteve, com exceção de *Pseudomonas aeruginosa* responsável por maior número de mortes que *Acinetobacter baumannii*.

Já um estudo publicado em 2022 por Mestrovic *et al.*, sobre a carga de RAM na região europeia da OMS, contemplando 53 países, 23 patógenos bacterianos e 88 combinações patógeno-medicamento, estimou 541.000 mortes (370.000-763.000) associadas à RAM bacteriana e 133.000 mortes (90.100-188.000) delegadas à RAM bacteriana no ano de 2019. Ainda, tais autores destacaram que os países com planos de ação desenvolvidos, aprovados, financiados e implementados (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022) obtiveram índices menores de mortalidade vinculadas à RAM, à exceção da Rússia e da Eslováquia.

Bruhn (1996), ao avaliar o conhecimento e o grau de preocupação dos consumidores quanto aos resíduos de medicamentos veterinários, descreveu que tais resíduos de antimicrobianos e hormônios ainda não representavam grande temor para a maioria. Somente 1 % expressou preocupação voluntariamente com os resíduos discutidos, principalmente com o possível desenvolvimento de cepas de bactérias resistentes a antimicrobianos e com resposta alérgica ou fisiológica após o consumo dos produtos com resíduos. Por isso, a informação ao consumidor é importante sobre os testes de resíduos e a similaridade de princípios ativos empregados tanto para animais quanto para humanos. Por outro lado, atualmente, os consumidores mostram-se mais preocupados com a elevada utilização destes medicamentos na produção animal, bem como com os riscos decorrentes, quais sejam, detecção e disseminação de micro-organismos multirresistentes (DOEHRING, SUNDRUM, 2019). A utilização desenfreada de antimicrobianos, seja em animais ou humanos, aliada ao crescimento da população mundial, bem como da globalização, potencializaram a disseminação da resistência em uma escala global (FROST *et al.*, 2019; WELLINGTON *et al.*, 2013; HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019; BAKER *et al.*, 2022; TUFIC-GARUTTI *et al.*, 2021; TUFIC-GARUTTI *et al.*, 2022).

Diferentes frentes internacionais demonstraram preocupação com o controle das infecções e da resistência aos antimicrobianos. A OMS, por sua vez, não ignorou tal temática e liderou esforços internacionais com o objetivo de implementar planos voltados ao monitoramento e redução das infecções resistentes a medicamentos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2001). Neste aspecto, em 24 de maio de 2014, na 67ª Assembleia Mundial da Saúde (WHA), a ONU, a partir da resolução WHA67.25, requisitou um projeto global de combate à RAM (WORLD HEALTH ORGANIZATION,

2014). Sendo assim, em maio de 2015, na 68ª WHA, foi apresentado o Plano de Ação Global com cinco objetivos destinados aos países membros da OMS, cuja adoção foi indicada até maio de 2017. São eles: (i) conscientização e compreensão da RAM por meio da comunicação, educação e treinamento efetivos; (ii) fortalecimento do conhecimento sobre as evidências mediante a vigilância e pesquisa; (iii) redução de infecções diante de medidas quanto ao saneamento, higiene e prevenção; (iv) otimização da utilização de medicamentos antimicrobianos seja na saúde humana ou animal; e (v) fomento ao desenvolvimento econômico sustentável e investimento em novos medicamentos, meios de diagnóstico, vacinas, dentre outras intervenções (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016).

Ainda neste tópico, de acordo com o 13º Programa Geral de Trabalho (2019 a 2023) da OMS, a resistência antimicrobiana, assim como a poluição do ar e as mudanças climáticas, está entre umas das 10 ameaças à saúde global (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019). Em julho de 2021, um painel acerca da resistência antimicrobiana, presidido pela OMS, avaliou ser imprescindível uma ação coletiva, com esforços mútuos entre propositores de políticas públicas e pesquisadores, para diminuir as lacunas nestes espaços e conter a evidente ameaça da resistência antimicrobiana (VENKATESAN, 2021b). Em novembro de 2021, a Semana mundial de conscientização sobre o uso de antimicrobianos, reforçou, inclusive, que o tempo para as medidas com o intuito de evitar a RAM está se esvaindo, além da necessidade urgente de investimentos em novos princípios farmacologicamente ativos (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021b). Publicado em dezembro de 2022, o Relatório global de resistência antimicrobiana e sistema de vigilância de uso Antimicrobiano (do inglês, *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System - GLASS*), a partir de dados de 87 países no ano de 2020, pontuou altos níveis de resistência para *Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter* spp. Além disso, 8 % das sepSES propiciadas por *Klebsiella pneumoniae* eram resistentes aos medicamentos carbapenêmicos. Em acréscimo, mais de 60 % das cepas isoladas de *Neisseria gonorrhea* ofereceram resistência a ciprofloxacina e em torno de 20 % das cepas isoladas de *E. coli* mostram-se resistentes não somente aos medicamentos de primeira linha (ampicilina e co-trimoxazol) como também àqueles de segunda linha (fluoroquinolonas). Por isso, o contra-ataque a estas tendências exige um forte empenho elevado dos países na elevação da capacidade de vigilância, bem como no fornecimento de dados com qualidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Cabe destacar que, embora sejam priorizadas ações quanto

aos antimicrobianos, no tocante à resistência aos antimicrobianos, temática deste estudo, a OMS utiliza um conceito mais amplo, englobando antibióticos, mas também antivirais, antifúngicos e antiparasitários (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

Dentro dessas perspectivas, o *Codex Alimentarius* vem publicando variados documentos quanto ao uso de antimicrobianos (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021), código de prática para minimizar e conter a resistência antimicrobiana de origem alimentar (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION, 2021c), diretrizes sobre o monitoramento integrado e vigilância (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION, 2021a), bem como para análise de risco (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION, 2021b), além de um compêndio de normas *Codex* com o intuito de apoiar os governos na elaboração de estratégias eficientes para o enfrentamento da RAM de origem alimentar (FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION, 2023).

Não é por acaso que este tema está fortemente presente em discussões políticas atuais. Em 2021, os Ministros das Finanças do G7 publicaram uma declaração sobre ações para apoiar o desenvolvimento de antimicrobianos com o intuito de fortalecer os países deste grupo para a “pandemia silenciosa” de resistência antimicrobiana (UNION KINGDOM, 2021). Numa última reunião deste grupo, realizada em junho de 2022, na Alemanha, foi reconhecida a abrupta elevação da resistência antimicrobiana no mundo, reiterando os esforços para controlar esse avanço, a partir da promoção do uso prudente de antimicrobianos na medicina humana e veterinária; do desenvolvimento de sistemas integrados de vigilância pautados na perspectiva da *One Health*, além do fortalecimento da pesquisa e inovação internacional de novos antibióticos e incentivo à criação de novos tratamentos antimicrobianos (COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION, 2022).

Destacamos que o rápido crescimento do número de esforços, apresentados na sequência, retrata um campo em forte crescimento, o que pode ser observado do grande número de artigos sobre resistência antimicrobiana publicados ao longo dos anos. Por meio de uma busca no banco de dados Scopus, acessado no dia 19 de março de 2023, limitada por artigos em inglês contendo os termos (“antimicrobial” AND resistance”) ou (“antibiotic” AND resistance”), considerando o título, resumo e palavras-chave no período de 1832 a 2023 foram recuperados um total de 220.342 documentos. Deste total, o ano de 2022 apresentou o maior número de publicações, com 17.614; seguido dos anos de 2021, com 16.923; e 2020, com 15.311 documentos. Destacamos

que no ano de 2010 havia 5.086 manuscritos e em 2017, 10.135 artigos. Já o ano com menor número foi o de 1949, com apenas cinco estudos. No que diz respeito à distribuição territorial dessas publicações, sua grande maioria concentra-se nos Estados Unidos, responsável por 53.539; seguido pela China, com 21.419 artigos publicados; e pelo Reino Unido, com 17.794. Cabe destacar o papel do Brasil, na 12ª colocação, com 6.404 artigos. Já o periódico *Antimicrobial Agents And Chemotherapy* ocupa a primeira posição nesta lista, com um total de 9.416 artigos publicados; seguido pelo *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, com 6.703; e pelo *Frontiers in Microbiology* e *Plos One*, ambos com 3.637. Observamos ainda que a maioria dos artigos se concentram nas áreas de medicina bem como imunologia e microbiologia, com 127.472 e 55.956 artigos, nesta ordem. Por fim, a área de ciências agrárias e biológicas ocupou a quinta colocação, com 21.475 artigos.

Em 2016, um relatório intitulado *Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production*, publicado pela FAO, destacou que as economias emergentes do Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul (BRICS) supostamente impactariam nos moldes então existentes no comércio global. É interessante observar que nesses países haja o aumento da dependência em relação aos medicamentos veterinários para permitir a crescente produtividade e manutenção da saúde animal, em razão da ligeira expansão de novos mercados globais. Desse modo, cresce também a possibilidade de elevação mundial da disseminação da RAM, bem como da diversidade de genes de resistência. Uma dessas vias é a comercialização de alimentos e animais vivos internacionalmente para reprodução e abate. Ainda que o quantitativo de animais envolvidos nessas operações seja extremamente inferior ao movimentado pelo comércio de produtos alimentícios, devemos considerar que os animais vivos possuem enorme número de bactérias em seu trato intestinal, em contínuo processo de troca de material genético e excreção (WALL *et al.*, 2016).

Nesse aspecto, as fazendas de médio porte, diante da provável menor fiscalização a qual estão submetidas, representam grande preocupação, pois cresce a possibilidade de utilização de antimicrobianos de forma não controlada. Conquanto o volume de resíduos nesses sistemas seja obviamente inferior ao daqueles intensivos, a probabilidade de descarte de resíduos inadequado ou de tratamento insuficiente é maior, como de estrume e chorume em cursos de água próximos. Em acréscimo, as fazendas de médio porte em contraste com aquelas menores podem comercializar produtos de origem animal em maiores distâncias, talvez até internacionalmente. Por isso, o risco

inerente ao surgimento de RAM nesses sistemas, aliado à possibilidade de ampla distribuição, torna tais sistemas preocupantes (WALL *et al.*, 2016).

Van boeckel *et al.* (2019), ao investigarem panoramas mundiais acerca da resistência antimicrobiana em animais oriundos de países de baixa e média renda, destacaram o baixo índice de vigilância epidemiológica da RAM publicados em nações sulamericanas, como Argentina, Brasil, Paraguai e Uruguai. Tal situação vai ao encontro aos possíveis hotspots regionais de multirresistência identificados no sul e nordeste da Índia; nordeste da China; norte do Paquistão, Irã e Turquia; costa sul do Brasil e Egito; delta do Rio Vermelho no Vietnã, bem como regiões em torno do México. Ainda, foram considerados *hotspots* emergentes de RAM: Quênia, Marrocos, Uruguai, leste do Brasil, Índia central, Irã, Chile e sul da China. Entre 2000 e 2018, a proporção de antimicrobianos com resistência superior a 50 % (P50) cresceu de 0,15 para 0,41 em frangos; de 0,13 para 0,34 em suínos; e estabilizou entre 0,12 e 0,23 para bovinos. Em acréscimo, as mais elevadas taxas de resistência foram constatadas nas classes de antimicrobianos mais recorrentes na produção animal: tetraciclina, sulfonamidas e penicilinas (VAN BOECKEL *et al.*, 2019; MULCHANDANI *et al.*, 2023). Ainda que controversa (PALERMO NETO, 2014), essa relação decorre, preponderantemente, da utilização desse grupo de fármacos como aditivo zootécnico melhorador de desempenho (COMPANYÓ *et al.*, 2009; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2011)

Pissetti *et al.* (2021) analisaram a resistência antimicrobiana em *Escherichia coli* e *Enterococcus* spp. proveniente de amostras fecais de suínos oriundos de variadas granjas brasileiras, animais estes sujeitos a quatro protocolos de utilização de antimicrobianos, compreendendo o período entre seu nascimento até a terminação. Tais autores indicaram uma relação direta entre o uso de antimicrobianos nas referidas fazendas e a frequência de multirresistência, além da resistência a antimicrobianos de importância crítica. Em outras palavras, o elevado uso de antimicrobianos impactou no crescimento da resistência de bactérias comensais no intestino dos suínos, capazes de carregar e transmitir genes de resistência não somente ao ambiente, como a todo o alimento-cadeia de produção.

Lamentavelmente, ainda é uma prática habitual na medicina veterinária a escolha de determinado medicamento a partir de recomendações gerais ou experiências anteriores, de modo que o patógeno e seu padrão de resistência passam a exercer um papel secundário, sendo muitas vezes relegados (GRIFFIOEN *et al.*, 2016). Embora a medicina humana disponha de profissionais com formação específica aliada à

experiência clínica como responsáveis pelo controle infecções por micro-organismos multirresistentes (MDR), o cenário da medicina veterinária ainda é outro, no qual o elo entre a microbiologia e a prática clínica está em formação. Dessa maneira, a utilização inadequada de antimicrobianos, notadamente quanto à terapia, ainda é recorrente em ambientes veterinários (SELLERA; MADEC; LINCOLNPAN, 2019). Cabe destacar que no Brasil, a disciplina de farmacologia aplicada à medicina veterinária ainda não é obrigatória no currículo do referido curso. Ainda assim, os profissionais que possuem competência para prescrever medicamentos detêm responsabilidade clínica e de saúde pública e precisam promover o uso prudente de antimicrobianos (DRYDEN *et al.*, 2011).

Por sua vez, Doehring & Sundrum (2019), ao avaliarem o uso de antimicrobianos, sua eficácia e custos dos tratamentos da mastite, constataram o seu emprego elevado nas fazendas, em contraposição aos resultados, os quais mostraram-se bem abaixo do esperado, reiterando a necessidade de implementação de melhores modos de tratamento. Nessa perspectiva, Baker *et al.* (2022) destacaram que o combate à propagação de doenças em sistemas animais tornará necessária a reorganização do modo de produção animal de alimentos, bem como o seu comércio global.

Em um olhar mais atento ao Brasil, esta revisão descreve o panorama geral das últimas descobertas sobre a temática da resistência observada na cadeia produtiva de alimentos. E ainda, discorre sobre os números que retratam nossa situação, o que tem sido motivo de preocupação, visto que certamente esta pauta impacta diretamente na comercialização de produtos de origem animal. Cabe destacar que no tocante ao sistema de monitoramento global FAO-OMS-OIE, o último relatório publicado em 2018, com dados sobre a evolução do plano de ação dos 10 principais países produtores de carne (aves, bovinos e suínos), classificou o Brasil no nível 2 para estas três matrizes. Já China, Japão e Estados Unidos, encontram-se no nível 5 para aves, enquanto o China e Estados Unidos ocupa o mesmo nível para suínos e bovinos. Destaca-se que o nível 1 significa a ausência de plano de ação nacional para RAM; o nível 2 indica que há um plano de ação em desenvolvimento; já o nível 3 aponta para um plano nacional de RAM desenvolvido; enquanto o nível 4 assinala um plano nacional de RAM aprovado e em conformidade com os direcionamentos globais propostos, incluindo plano operacional e mecanismos de monitoramento. Por fim, o nível 5 demonstra um plano de ação nacional com fontes de financiamento estabelecidas, envolvendo atores relevantes, a partir de um processo definido de monitoramento e avaliação (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018).

Berg *et al.* (2019), ao caracterizar e sequenciar de modo completo o genoma de isolados de *Salmonella* entérica sorovar Heidelberg, oriundos de carne de aves *in natura* importada pela Holanda, surpreendentemente sugeriram um alto nível de multirresistência a fármacos clinicamente relevantes, bem como a elevada variedade de *S. Heidelberg* em carnes provenientes do Brasil. Morasi e colegas (2022), ao compararem o perfil molecular de genes de virulência em variados sorotipos de *Salmonella*, advindos de amostras de peito de frango coletadas em mercados varejistas e açougues nas últimas duas décadas (1999-2010 e 2011-2018), observaram um elevado potencial patogênico dos isolados de *Salmonella*. De um total de 238 isolados, 18 sorotipos diversos foram encontrados, com a predominância de *S. Enteritidis* e *S. Ohio* na primeira década; e *S. Heidelberg* e *S. Typhimurium*, na segunda.

Além disso, no mesmo estudo, foram observados quatro isolados multirresistentes (1,68 %) entre 1999-2010 e 28 (11,76 %) entre 2011-2018. A totalidade de isolados positivos para beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) referia-se ao sorotipo de *S. Heidelberg*, também detectados no segundo período. Das nove classes de antimicrobianos analisadas, notou-se um crescimento dos isolados resistentes no avanço da linha temporal: de cinco classes com isolados resistentes no primeiro período para oito classes no segundo. Neste salto, a cefotaxima foi o antimicrobiano com mais isolados resistentes nas duas décadas (76 isolados resistentes/31,9 %), seguido de aztreonam (42/17,6 %), tetraciclina (32/13,4 %), ampicilina (31/13 %) e outros. Uma característica comum a todos os isolados (100 %) foi a presença dos genes *nvA*, *sitC* and *toIC*. Já os genes mais frequentes foram *flgL* (99,6 %), *sopB* (98,3 %), *flgK* (97,9 %), *fljB* (96,6 %), *sipA* (94,9 %), *sipB* (88,6 %), *sifA* (86,4 %), *sipD* (66,1 %), *ssaR* (51,3 %), *sopD* (37,3 %) e *spvB* (34,3 %). Destacamos que Monte *et al.* (2022) também evidenciaram *S. Heidelberg* como patógeno expoente na cadeia de produção avícola, sobretudo no Brasil.

Outro exemplo interessante é o estudo de Coppola *et al.* (2022), no qual uma investigação microbiológica e molecular demonstrou a existência de genes de resistência (*mcr-9*, *rmtG* e β -lactamase de espectro estendido) transferíveis para antimicrobianos criticamente importantes em Enterobacterales isolados da matéria fecal de pintinhos de apenas um dia exportados do Brasil para o Uruguai. Deste modo, uma entrada constante de microrganismos *multi-drug resistance* (MDR) no referido país de destino poderia burlar as medidas adotadas por governo e produtores, com o intuito de diminuir consumo de antimicrobianos e, consequentemente, a resistência antimicrobiana. Nesse cenário,

os animais com tais microrganismos em seus tratos digestivos podem ser tratados analogamente a figura do cavalo de Tróia, da mitologia grega.

Dessa maneira, a vigilância de microrganismos MDR em animais de produção necessita contemplar desde o início da cadeia produtiva, bem como as etapas posteriores, para avaliar a presença desses microrganismos. Nessa linha de pensamento, Bueris *et al.* (2022) notaram uma presença estarrecedora de genes de resistência e virulência de enterobacterales isolados, indicado como de prioridade crítica pela OMS, em bivalves marinhos (ostras e mexilhões) coletados no Brasil. Em consonância com este estudo, Pereira *et al.* (2020) mostraram perfis muito preocupantes, os quais não podem passar despercebidos, inclusive de multirresistência àqueles antimicrobianos de alta criticidade para a medicina humana (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2019).

Sob competência da Anvisa/Gerência-Geral de Alimentos - GGALI, o último documento publicado há 15 anos atrás (2008) referente aos resultados do Programa Nacional de Monitoramento da Prevalência e Resistência Bacteriana em Frangos – PREBAF, em que realizado o monitoramento da prevalência e do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos em *Salmonella* spp. e *Enterococcus* spp. isolados de carcaças de frango congeladas e comercializadas no Brasil (2004-2006) em 14 Estados (n = 2.710), apresentou baixa prevalência (3,03 %; predominantemente na região sudeste com 50,4 %) de *Salmonella* spp., mais preocupante em relação ao risco à saúde humana. Por outro lado, considerando o total de 250 cepas analisadas, isolou-se até 18 sorovares, sobretudo os sorotipos S. Enteritidis (48,8 %) e S. Infantis (7,6 %), S. Typhimurium (7,2 %) e S. Heidelberg (6,4 %). Ainda, 98,7 % das amostras foram positivas para o *Enterococcus* spp. com predominância para quatro espécies *E. faecalis* (61,4 %), *E. gallinarum* (28,7 %), *E. casseliflavus* (5,06 %) e *E. faecium* (2,2 %). Por fim, em relação ao perfil de suscetibilidade, constatou-se em todas as cepas a resistência a um ou mais medicamentos, sendo identificados oito perfis de multirresistência. Infelizmente, o referido programa, por dificuldades no apoio financeiro e operacional, não teve continuidade em âmbito nacional (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008).

Cabe destacar que a partir de 2016, a coordenação dos Programas Nacionais de Monitoramento de Alimentos (Pronamas) passou a ser de responsabilidade da Gerência de Hemo e Biovigilância e Vigilância Pós-Uso de Alimentos, Cosméticos e Produtos Saneantes (GHBIO)/Gerência-Geral de Monitoramento de Produtos Sujeitos à

Vigilância Sanitária (GGMON). Com o foco na resistência aos medicamentos antimicrobianos, existe um compromisso nacional para definição de monitoramento de alimentos no Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos/PAN-BR 2018-2022 (BRASIL, 2019) e também no Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos / PAN-VISA (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2017). Até onde sabemos, o piloto do Programa Nacional de Monitoramento de Microrganismos Resistentes e Resíduos de Antimicrobianos em Alimentos (Monitora Alimentos AMR), que envolverá análise de resíduos de antimicrobianos, bem como a avaliação do perfil de resistência em amostras de frango, está em planejamento e a expectativa é que se inicie no próximo ciclo de monitoramento dos Pronamas (2024/2025), o que seria fundamental, pois possibilitaria a verificação da situação real a qual os consumidores brasileiros estão expostos.

Atualmente, um único programa de cobertura nacional no Brasil dispõe sobre o Programa de Vigilância e Monitoramento da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Agropecuária, elaborado e publicado em 2021 (BRASIL, 2017; BRASIL, 2021), sob responsabilidade do MAPA. Os dados de Rau *et al.* (2021), em atividades preliminares à implementação do referido Programa, chamaram atenção para as elevadas e persistentes taxas de resistência de *Salmonella* em carne de frango no Brasil, sobretudo associadas à *Salmonella ser.* Heidelberg e *Salmonella ser.* Minnesota, aos antimicrobianos ácido nalidíxico, ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacina e tetraciclina. Apesar de, até o momento, não existirem resultados oficiais publicados e disponibilizados pela Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) da primeira etapa para os sistemas produtivos de avicultura de corte, suinocultura e bovinocultura de corte quanto aos patógenos *Salmonella* spp. e *E. coli*, atualmente avaliados no PAN-BR-AGRO executadas as duas fases estruturantes (Fase 1: 2019-2020; Fase 2:2021-2022), uma visão geral sinaliza que a situação do país nesse cenário é bastante dinâmica e parece ser mais complexa do que se pensava. Quanto ao micro-organismo *Enterococcus* spp., presente no escopo de vigilância e monitoramento do PREBAF/Anvisa, ele ainda não é analisado pelo referido Programa. Destacamos ainda que a segunda etapa do Programa executado pelo MAPA será executada nos anos de 2023 e 2024 (BRASIL, 2023), conservando, de uma forma geral, a mesma estrutura empregada na primeira etapa para permitir a comparação dos resultados e avaliar a eficiências das ações realizadas.

Nesta tese, lemos com entusiasmo e atenção especial outros estudos publicados recentemente em conceituadas revistas, fornecendo um contexto importante que só reforça a conclusão do quão suscetível nossa sociedade pode ser em diferentes cadeias produtivas de alimentos do país, de maneira que um leitor mais curioso deve consultar os trabalhos disponíveis em outros lugares: Botelho *et al.* (2020); Rau *et al.* (2018, 2020); Lentz *et al.* (2016, 2020); Fernandes *et al.* (2016); Santiago *et al.* (2018); Silva *et al.* (2020, 2022); Martins *et al.* (2022); Nero *et al.* (2022); Nobrega *et al.* (2021); Ferreira *et al.* (2018); Pizauro *et al.* (2019); Ferreira *et al.* (2022); Palmeira *et al.* (2020); Bersoti *et al.* (2021); Kleinubing *et al.* (2021); Würfel *et al.* (2020, 2021); Vaneci-Silva *et al.* (2022); Grossi *et al.* (2023).

Cabe destacar que, conforme relatado na revisão de Rabello *et al.* (2020) sobre a resistência antimicrobiana em animais produtores de alimentos no Brasil, ao avaliarem diversos aspectos da resistência à variados antimicrobianos, há um número considerável de estudos de microrganismos isolados nas mesmas localidades no país em que é concentrada grande parcela da produção de carne (bovina, suína e de aves), leite e ovos. Tais autores observaram que informações sobre as cadeias produtivas de aves e suínos são oriundas majoritariamente da região Sul; e aquelas relacionadas à produção de leite, das regiões Sul e Sudeste. Todavia, ainda que um grande percentual da produção de carne bovina esteja atrelado às regiões Norte e Centro-Oeste, poucos dados estão disponíveis. Tal fato pode ser justificado pelo manejo de bovinos majoritariamente extensivo no país, sem o emprego de antimicrobianos com a finalidade profilática ou de aditivo melhorador de desempenho, bem como com a baixa aplicação desses antimicrobianos de modo terapêutico.

À luz dessas análises, todas publicados recentemente, embora exista um uso tão amplo de medicamentos veterinários, novas descobertas científicas aprofundadas de pesquisadores da área de alimentos, capazes de ajudar a entender melhor a situação no Brasil de distintas cadeias e patógenos, ainda são novas e incipientes. Esse cenário de rápidas mudanças bastante desafiadoras de se acompanhar é a razão da preocupação, pois revela uma circulação silenciosa. Novas políticas públicas necessitam estimular pesquisas latino-americanas, inclusive mediante a metabolômica (RÊGO *et al.*, 2021), para fornecer dados da questão atual, das prováveis tendências de RAM, bem como dos meios de minimizá-la.

Klein *et al.* (2021) pontuaram, em um estudo muito interessante, que elaborar uma resposta ao problema global da RAM exige antes um tratamento transparente e

objetivo a seu respeito. Além disso, destacaram que o binômio uso de antibióticos e resistência expressa como o uso de antibioticoterapia de um país está entrelaçado aos níveis de resistência aos medicamentos.

A mais recente publicação “O estado dos antibióticos do mundo 2021, uma análise global da resistência antimicrobiana e seus fatores” (do inglês, *The State of the World's Antibiotics 2021, a Global Analysis of Antimicrobial Resistance and Its Drivers*) relata que, em relação ao Brasil, especificamente quanto aos indicadores de resistência antimicrobiana em seres humanos, 11,11 % dos isolados testaram *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA); 24,42 % dos isolados testados expressaram *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenem (CRE) e 15,85 %, *Escherichia coli* resistente à cefalosporina de terceira geração (ESBL). Já para animais, em relação a *Salmonella* spp., foi observado resistência para ampicilina em 66,66 %, e quanto a *E. coli*, a resistência para ampicilina em 36,33 %, ciprofoxacina em 40 %, colistina em 14,33 % e tetraciclina em 59,8 %. No tocante aos indicadores de uso de antimicrobiano, em humanos, notou-se o uso total (Dose Diária Definida em milhões) de 1906 e consumo per capita (Dose Diária Definida) de 8,83, isto em 2020. Em animais, para o mesmo ano, a estimativa de uso total de antimicrobianos foi de 7533,67 toneladas, com uma expectativa de 8192,68 já em 2030 (SRIRAM *et al.*, 2021). É importante ressaltar que diante da progressiva incidência, mortalidade e ausência de tratamentos disponíveis, Enterobacteriaceae ESBL positivo foi inserido como um patógeno de prioridade crítica pela OMS em 2017, listagem essa que divide 12 grupos de bactérias entre as categorias de prioridade crítica, alta e média (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). Já o relatório publicado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (do inglês, *Centers for Disease Control and Prevention – CDC*), entre 18 patógenos classificados como ameaças urgentes, sérias, preocupantes e em lista de observação, tratou MRSA e ESBL como graves ameaças, detentoras de atenção urgente, com a necessidade de adoção de esforços para conter sua dispersão (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2019).

Ainda, é necessário abordar dois outros exemplos notáveis: Wendlandt *et al.* (2013), ao compararem os genes detectados em estafilococos humanos com aqueles obtidos em estafilococos animais, apresentaram evidências de que ambos compartilham um alto quantitativo de genes de resistência, entretanto, possuem, comparativamente, um baixo montante de genes de resistência específicos, localizados em estafilococos humanos ou animais. Ainda, Piva *et al.* (2020), após isolarem (n = 48) e analisarem os

padrões de resistência de Enterobacteriaceae de vísceras de abelhas (*Apis mellifera*) provenientes de distintos sítios ambientais, constataram que 25 % dos isolados apresentaram uma resistência a pelo menos um antimicrobiano (ampicilina, amoxicilina/ácido clavulânico, cefazolina, ceftazidima, tetraciclina, imipenem, enrofloxacin, amikacina e trimetoprima/sulfametoxazol). É intrigante observar que a resistência à amoxicilina/ácido clavulânico mostrou-se consideravelmente maior que a dos demais antimicrobianos nesse caso, ainda que não utilizados comumente em atividades de apicultura, mas apenas em outros animais e em humanos, levando os autores a se questionarem sobre uma causa ambiental dessa observação.

He *et al.* (2020) pontuaram que o crescimento excepcional de publicações anuais vinculada à propagação de resistência no ambiente entre 2000 a 2018 não reverberou na mesma intensidade nas pesquisas sobre resistência a antimicrobianos na pecuária, as quais mostram-se ainda insuficientes diante do uso preponderante desses medicamentos no referido setor. Tais autores também relataram que a abundância de genes de resistência a antimicrobianos em águas residuais oriundas de granjas de suínos e frangos é superior, entre três a cinco ordens de magnitude, às áreas hospitalares e municipais. Todavia, a presença de genes de resistência a antimicrobianos em áreas residuais de gado e tanques de peixes é similar às referidas áreas hospitalares e municipais. Por sua vez, Palhares *et al.* (2014), ao pesquisarem o perfil de resistência de 180 isolados de *Salmonella* em diversos locais da bacia do Pinhal, região preponderantemente agrícola em Santa Catarina, Brasil, verificaram que um quantitativo acima de 50 % (91/180) se mostrou suscetível a todos os 21 antimicrobianos testados, sendo localizados 54 perfis diferentes. Ainda, 49,5 % dos isolados foram resistentes ao menos um antimicrobiano, com o registro da multirresistência em 18 % das amostras. Em acréscimo, um quantitativo superior a 10 % manifestou-se resistente a ampicilina, doxiciclina, ácido nalidíxico, neomicina, kanamicina e tetraciclina, sendo estes dois últimos com a maior resistência: 21,1 % e 13,8 %, nesta ordem. Por fim, Arsand *et al.* (2020), ao quantificarem 40 antimicrobianos de cinco classes diversas, em 48 amostras água de um rio urbano em Rio Grande do Sul, Brasil, notaram a existência de oito antimicrobianos em todas as amostras: cefalexina (β -lactâmicos), ciprofloxacina, norfloxacina (quinolonas), azitromicina, clindamicina (macrolídeos), sulfadiazina, sulfametoxazol (sulfonamidas) e trimetoprima. Desse grupo, ciprofloxacina e norfloxacina foram aqueles com maior concentração, variando de <LQ a 329 ng L⁻¹ e 29 a 292 ng L⁻¹, respectivamente. Ainda no mesmo estudo, uma análise de PCR quantitativo

relatou a existência de genes de resistência a antimicrobianos em todas as amostras, liderada pelos genes de resistência à cefalexina (gene *bla*_{TEM}).

Hoje, mesmo após 95 anos da descoberta da penicilina, ainda há espaço para melhorias nesse caminho, diante da necessidade de alteração da perspectiva sobre a resistência aos antimicrobianos. Particularmente intrigantes são os muitos possíveis caminhos que levam à resistência aos antimicrobianos. Na literatura já é muito bem documentado que a utilização desses fármacos seleciona a bactéria resistente. No entanto, existem outras substâncias que também o fazem. Portanto, ao considerarmos que a resistência aos antimicrobianos representa um quebra-cabeça, em que cada ator precisa ocupar seu correto lugar para propiciar a formação de uma imagem assertiva sobre o tema. Desse modo, no nosso entendimento, as comunidades científica e de saúde necessitam vislumbrar uma perspectiva mais global da administração desses agentes antimicrobianos. As análises que se seguem podem atuar como alerta vermelho e merecem destaque.

Háhn *et al.* (2022) comprovaram que o glifosato e herbicidas sistêmico organofosforados à base de glifosato propiciaram uma resistência significativa ao imipenem, um potente antimicrobiano do tipo carbapenem, em *Pseudomonas aeruginosa*. É importante ressaltar que nos experimentos com quatro isolados ambientais e um clínico, a concentração de exposição estava dentro da faixa de diluição recomendada para tais herbicidas [0,2–3,5 % (v/v)], seja para uso agrícola ou doméstico, além de ser similar àquela encontrada na água após atividades agrícolas. Sendo assim, diante da presença concomitante desses herbicidas e imipenem em vários nichos ambientais, as interações químicas destes podem impactar nas comunidades microbianas. Tais autores também ponderaram que os mecanismos da resistência ao imipenem induzida por glifosato em *P. aeruginosa* ainda não estão claros e precisam ser corretamente investigados. Por isso, explorar os mecanismos referentes a esse fenômeno é crucial para uma melhor gestão de riscos. Lamentavelmente, isso traz à tona uma preocupação ainda maior, considerando que este é o defensivo agrícola mais comercializado para a agricultura no Brasil. Somente em 2021, foram vendidas o quantitativo de 219.585,51 toneladas de glifosato e seus sais (IBAMA, 2021). Outro fato está relacionado a exposição ao inseticida de ação sistêmica imidacloprid e a consequente ruptura da microbiota e resistência antimicrobiana (MATSUZAKI *et al.*, 2023; RAMAKRISHNAN *et al.*, 2019; YANG *et al.*, 2020). Dessa forma, o Comitê Misto FAO/OMS de Especialistas em Aditivos Alimentares e Contaminantes (do inglês, Joint

FAO/WHO Expert Committee on Food Additives and Contaminants - JECFA) e o Comitê Misto FAO/OMS de Especialistas em Resíduos de Pesticidas (do inglês, Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues - JMPR) precisam priorizar ações para a derivação da ingestão diária aceitável (IDA) dessas substâncias.

É importante considerar que a exposição a antimicrobianos, biocidas (desinfetantes e antissépticos usualmente aplicados em ambientes domiciliares, veterinários e hospitalares), conservantes químicos e metais em diversos ambientes, inclusive na cadeia alimentar, pode propiciar o desenvolvimento de resistência múltipla ou co-resistência. Esta situação está documentada em diferentes tipos de estudos (LOBIE *et al.*, 2021; SAMREEN *et al.*, 2021; ROMERO *et al.*, 2017; PAL *et al.*, 2015; TONG *et al.*, 2021; YANG *et al.*, 2020; LANDECKER, 2019; TAN *et al.*, 2023). Inesperadamente, os metais pesados possibilitam a co-seleção de resistência a antimicrobianos em razão de mecanismos de co-resistência e resistência cruzada (BAKER-AUSTIN *et al.*, 2006; PAL *et al.*, 2017; THOMPSON *et al.*, 2023; COSTA; GIAMBIAGI-DEMARVAL; LAPORT, 2021). O primeiro mecanismo (co-resistência) pode ser explicado como a ligação física de genes diferentes de resistência a antimicrobianos ao mesmo elemento genético (transposon, plasmídeo...). Dessa maneira, a resistência a um agente antimicrobiano propicia em resistência simultânea aos demais (BAKER-AUSTIN *et al.*, 2006). Já o segundo mecanismo (resistência cruzada) acontece quando um único sistema, à exemplo da bomba de efluxo, propicia resistência à variadas determinantes (como desinfetantes, antimicrobianos e metais pesados) (BAKER-AUSTIN *et al.*, 2006; CHAPMAN, 2003).

Os dados da pesquisa de Roch *et al.* (2021a) mostram a suscetibilidade diminuída à clorexidina em isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* integrantes do complexo clonal (CC) 258, sequência (ST) ST258. Frente a isso, foi localizada em seu genoma uma deleção frame-shift no SmvR, um repressor da bomba de efluxo SmvA, evidenciando o papel desse mecanismo nestes isolados. Cabe destacar que no referido estudo foram utilizados 113 isolados brasileiros de *K. pneumoniae*, produtoras de carbapenemase *Klebsiella pneumoniae* (KPC-2) provenientes de infecções da corrente sanguínea de pacientes adultos tratados em um hospital universitário (São Paulo), publicadas inicialmente por Andrey *et al.* (2020) e após em manuscrito de acompanhamento sobre resistência aos aminoglicosídeos (ROCH *et al.*, 2021b) e a polimixina (ROCH *et al.*, 2022).

Na mesma linha, Fuga *et al.* (2022) publicaram um elegante estudo genômico que envolveu 167 cepas isoladas de *Escherichia coli* oriundas de variadas fontes: humanas (n = 85), animais (n = 42), alimentos (n = 15) e ambientais (n = 25); durante 45 anos (1974-2019) proveniente de 16 estados do Brasil. Os resultados revelaram que o resistoma das cepas de *E. coli* rastreadas contempla também metais pesados, biocidas e agrotóxicos. Surpreendentemente, a literatura destaca a ocorrência, em cepas de *Klebsiella pneumoniae*, uma sensibilidade diminuída à clorexidina (NAPARSTEK *et al.*, 2012), bem como mecanismos de resistência à clorexidina e resistência cruzada à colistina posterior a exposição de isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* à clorexidina (WAND *et al.*, 2017). Em 2023, um estudo publicado por Jaskulski, ao analisar a suscetibilidade de isolados de *L. monocytogenes* em alimentos e em ambientes da indústria alimentícia a sanitizantes (cloreto de benzalcônio, hipoclorito de sódio, ácido peracético, clorexidina) e metais pesados (cloreto de cádmio), além de pesquisar os principais genes relacionados a bombas de efluxo, destacou que todos os 82 isolados brasileiros apresentaram suscetibilidade reduzida aos sanitizantes cloreto de benzalcônio, hipoclorito de sódio e ácido peracético. Já 22 isolados mostraram suscetibilidade diminuída ao cloreto de cádmio. Ainda, foi detectada a suscetibilidade à clorexidina. Por último, a análise de PCR demonstrou que os genes *mdrI* e *lde* foram localizados por 14,6 % e 40,2 % dos isolados, nesta ordem (JASKULSKI *et al.*, 2023).

Em uma estratégia semelhante, Haubert, Zehetneyr & Silva (2019), ao analisarem 50 isolados de *Listeria monocytogenes* em alimentos (n = 25) e ambientes de processamento de alimentos (n=25) na região sul do Brasil, identificaram que a totalidade dos isolados (100 %) mostram-se resistentes ao cloreto de benzalcônio, fato extremamente alarmante, uma vez que tal sanitizante é sobremaneira empregado nas indústrias de alimentos do país. Outros 29 isolados (58 %) apresentaram resistência ao cloreto de cádmio. Esses resultados vão de encontro aos outros estudos já citados, pois levaram os autores a concluir pela análise da resistência de tais sanitizantes na presença de reserpina, a ausência de influência dessa resistência pelas bombas de efluxo, demonstrando a existência de mecanismos ainda a serem descobertos. Um dos destaques ressaltados por esses pesquisadores é que praticamente metade dos isolados demonstrou resistência cruzada a antimicrobianos (clindamicina), sanitizante (cloreto de benzalcônio) e metal pesado (cloreto de cádmio). O trabalho em pauta acrescenta mais uma contribuição: a primeira publicação que demonstrou a presença das bombas de efluxo MdrL e Lde em *L. monocytogenes* no país.

Um ano depois, o mesmo grupo destacou a resistência ao cloreto de benzalcônio (90,3 %), bem como à clorexidina (100 %), ao analisarem 31 isolados de leite do sul do Brasil no tocante à suscetibilidade de *Staphylococcus aureus* a compostos quaternários de amônio (cloreto de benzalcônio) e biguanidas (clorexidina), muito empregados em indústrias alimentícias do país. No decorrer da investigação, os autores também notaram a presença de genes de resistência a essas substâncias que codificam o sistema de efluxo (*norA*, *norB*, *mepA*, *qacA* e *smr*), sendo que *mepA*, *norA* e *norB* foram preponderantes, detectados em 77,4 %, 80,6 % e 100 % dos isolados, nesta ordem. Tais resultados, até onde sabemos, foram pioneiros em isolados de *S. aureus* no Brasil (KRONING *et al.*, 2020). Como último exemplo, citamos que este comportamento também foi observado por Haubert *et al.* (2022), ao estudarem genes de virulência e resistência a sanitizantes em isolados de *Salmonella* oriundas de amostras de 160 ovos no sul do Brasil, evidenciaram a resistência ao cloreto de benzalcônio, digluconato de clorexidina, hipoclorito de sódio e ácido peracético, com elevados valores de concentração inibitória mínima para os sanitizantes citados. Ainda, outros estudos também se aprofundaram nos efeitos da resistência de biocidas em ambientes de processamentos de alimentos (CAPITA *et al.*, 2019).

Aumentando a discussão dos achados, o uso prudente deve se estender também aos desinfetantes e antissépticos, com o intuito de selecionar o produto e sua concentração adequada a ser aplicada na instalação zootécnica, evitando a geração dessa resistência diante de todo esse contexto. As pesquisas aqui apresentadas foram publicadas recentemente e nossa perspectiva com a sua compilação foi facilitar a visualização do conjunto de dados mais completo. Tal fato nos leva a acreditar que no desenvolvimento de métodos analíticos, bem como de outras estratégias, essas substâncias também necessitam ser integralmente consideradas, algo extremamente desafiador para cientistas analíticos.

O estudo pioneiro estabelecido por Wang *et al.* (2020) caminhou no sentido de outra possibilidade fantástica de investigação, pois trouxe à tona um indicativo de que princípios ativos não antimicrobianos largamente utilizados, como os anti-inflamatórios não hormonais, por exemplo, facilitaram demasiadamente a disseminação da resistência aos antimicrobianos mediante a absorção de DNA livre exógenos de células que codificam genes de resistência deste grupo de medicamentos. No entanto, essa hipótese levantada pelos autores deve ser considerada apenas como um indicativo, pois só foi verificada em modelo *in vitro*. Para uma resposta conclusiva é interessante continuar

esta linha de investigação projetando-a em um estudo *in vivo*. Ainda assim, à primeira vista esse indício nos leva a pensar que as estratégias para combate ao avanço da resistência devem incluir o uso prudente de qualquer medicamento veterinário, de modo a decodificarmos mais uma peça do quebra-cabeça e decifrar mais um aspecto da resistência aos antimicrobianos.

Também encontra-se em discussão a vinculação entre o aumento da resistência a antimicrobianos à elevação das temperaturas locais, decorrentes das mudanças climáticas (YU *et al.*, 2023). MacFadden *et al.* (2018), ao avaliarem o papel do clima (temperatura), bem como de outros fatores na disseminação da RAM nos Estados Unidos, observaram que a elevação da temperatura local e o crescimento da densidade populacional estão vinculados à expansão da resistência a antibióticos em patógenos comuns. Nesse viés, descobriram que uma escalada de 10 °C em todas as regiões propiciou uma elevação da RAM de 4,2 %, 2,2 % e 2,7 % para patógenos comuns como *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, nesta ordem (MACFADDEN *et al.*, 2018). Na mesma linha, Kaba, Kuhlmann & Scheithauer (2020) evidenciaram tal associação na Europa, mostrando que as mudanças climáticas podem impactar na transmissão de RAM. Exemplificaram que uma elevação de 0,5 °C na temperatura anual oportunizou um crescimento de 1,02 vezes na prevalência de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenem (KABA; KUHLMANN; SCHEITHAUER, 2020). Em acréscimo, Li *et al.* (2022) pontuaram que na China, uma elevação de 1 °C na temperatura ambiente média gerou um aumento de 1,14 vezes na prevalência de *Klebsiella pneumoniae*; e de 1,06 vezes na de *Pseudomonas aeruginosa* (LI *et al.*, 2022).

É interessante termos em mente que os caminhos da literatura sobre o presente tema de pesquisa são constantemente impactados por novas abordagens. Isto nos auxilia a entender que a temática da resistência, ainda que bem difundida, continua em ascensão, com muitos tópicos ainda em desenvolvimento. Neste aspecto, acreditamos que a manutenção da viabilidade das moléculas antimicrobianas só será possível com a adoção de medidas globais inseparáveis (BONELLI; MOREIRA; PICÃO, 2014), baseadas na saúde única (do inglês, *One Health*) (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2015, 2016, 2021; HERNANDO-AMADO *et al.*, 2019; CAMERON *et al.*, 2022; TRAN-DIEN *et al.*, 2018; QUEENAN; HÄSLER; RUSHTON, 2016; HU; GAO; ZHU, 2017; HERNANDO-AMADO *et al.*, 2020; LERNER; BERG, 2014; NADIMPALLI *et al.*, 2018; GIBBS, 2014). Os problemas decorrentes da RAM não possuem uma resposta

simples e única (THE LANCET MICROBE, 2023), de modo que a saúde única, proposta como um termo “guarda-chuva”, ao incorporar a saúde humana, animal e ambiental e todas essas subáreas, pode propiciar um panorama mais adequando à questão (THE LANCET MICROBE, 2023).

No tocante à segurança dos alimentos (do inglês, *food safety*) (ONE HEALTH INITIATIVE, 2019), a abordagem a partir da saúde única tornou-se uma estratégia evidente para a melhoria da cadeia produtiva dos alimentos, na medida em que estes não devem possibilitar riscos. Diante de uma série de definições de *one health*, aqui, adotamos aquela desenvolvida pelo *One Health High Level Expert Panel* (OHHLEP), formado pela FAO, OMSA, o PNUMA e a OMS, que de forma sintética, destaca que: “é uma abordagem integrada e unificadora que visa equilibrar e otimizar de forma sustentável a saúde de pessoas, animais e ecossistemas” (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021a).

Esse pensamento integrador da saúde humana e animal foi proposto por William Osler e Rudolf Virchow (KAHN; KAPLAN; STEELE, 2007). Entretanto, no século XX, Calvin Schwabe, da Escola de Medicina Veterinária da Universidade da Califórnia (do inglês, *UC Davis School of Veterinary Medicine*), o revisitou de maneira mais abrangente, descrevendo o conceito de “*one medicine*”, no livro publicado em 1984 “*Veterinary medicine and human health*”. Naquele momento, admitiu a inexistência de diferenças de paradigma entre medicina humana e veterinária. Foi esse repensar que demonstrou a íntima interação entre humanos e animais para nutrição, subsistência e saúde, de maneira a reconsiderar os problemas vinculados a saúde pública (ZINSSTAG *et al.*, 2011; SCHWABE, 1984). Portanto, a partir de uma abordagem *One Health*, como a cadeia alimentar está intimamente ligada a saúde humana e animal, a responsabilidade dos veterinários deve estar associada ao nosso objetivo comum de preservação da eficácia futura dos antimicrobianos, em todas as áreas (SELLERA; MADEC; LINCOLNPAN, 2019).

As ações integradas *One Health* sobre RAM, fomentadas por organizações internacionais, como a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO) (do inglês, *Food and Agriculture Organization of the United Nations*), Organização Mundial de Saúde Animal – OMSA) (do inglês, *World Organisation for Animal Health – WOAH*) e Organização Mundial da Saúde (OMS) (do inglês, *World Health Organization – WHO*) (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a,b), possuem o propósito comum de oportunizar o uso prudente de antimicrobianos por todos os atores, dentre eles, os

médicos veterinários (SELLERA; MADEC; LINCOLNPAN, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2016). A partir de 2022, uma coalizão fortaleceu o levante perante a este desafio, com a inclusão de um quarto órgão: Programa das Nações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) (do inglês, *United Nations Environment Programme – UNEP*), propiciando uma Aliança Quadripartite (UN ENVIRONMENT PROGRAMME, 2022; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2022; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022).

Por fim, em abril de 2023, um estudo publicado por Allel *et al.* (2023) na prestigiosa revista *The Lancet Planetary Health* levou-nos a crer que a problemática acerca da resistência não só é relacionada ao consumo de antimicrobianos, como também temos que pensar em outros conceitos. Tais autores analisaram as correlações entre indicadores socioeconômicos, antropogênicos e ambientais e as taxas de RAM em humanos e animais produtores de alimentos. Perceberam, então, que os mecanismos de controle necessitam atingir a diminuição da pobreza, controlando a transmissão de RAM em variadas vertentes do *One Health*, sobretudo em nações de baixa e média renda. Isso porque os fatores socioeconômicos exercem um papel subestimado na disseminação da RAM, principalmente ao se observar determinadas regiões do mundo em que o consumo de antimicrobianos é pequeno, porém, as taxas de resistência são elevadas. Desse modo, o controle da RAM necessita ir além da premissa de redução do uso indevido de fármacos antimicrobianos, englobando esforços para melhorarias de governança, incluindo qualidade regulatória e controle da corrupção, bem como de infraestrutura de saneamento. A vinculação entre o PIB e sistemas nacionais de monitoramento, seja do comércio, prescrição ou consumo de antibióticos em humanos demonstra que níveis socioeconômicos mais baixos estão atrelados a níveis mais elevados de RAM em humanos. Uma explicação plausível para tal associação é a disseminação de bactérias resistentes em ambientes com saneamento e acesso à saúde inadequados.

3.2.4.2 Impactos - Reações alérgicas

Paralelamente, outra questão relevante é que o uso de antimicrobianos é capaz de acarretar reações alérgicas quando o indivíduo apresenta predisposição para hipersensibilidade (DAYAN, 1993; DEWDNEY *et al.*, 1991; OLSON JR; SANDERS, 1975; PAIGE; TOLLEFSON; MILLER, 1999). Ainda que as concentrações residuais destes

medicamentos em alimentos não sejam aparentemente o bastante para produzir uma reação de hipersensibilidade, podem desencadeá-la em um indivíduo já sensibilizado ao medicamento, diante desta reexposição (DOYLE, 2006).

Sendo assim, acredita-se que em torno de 0,7 % a 10 % da população possa desencadear reações alérgicas às penicilinas, que podem se manifestar como uma leve urticária, eritema, erupções cutâneas e até mesmo anafilaxia, potencialmente fatal. Além disso, na literatura é indicada a possibilidade de reação cruzada entre penicilinas e cefalosporinas (KEMPER, 2008; WOODWARD, 2004). Ainda, há o registro de que o consumo de produtos cárneos com resíduos de penicilina esteja relacionado a reações anafiláticas (KANNY *et al.*, 1994; RAISON-PEYRON *et al.*, 2001). Cabe destacar que a imunogenicidade das penicilinas não está adstrita ao fármaco por si só, mas à peniciloilação de proteínas após a abertura do anel beta-lactâmico. Por conseguinte, as reações humanas decorrem de resíduos peniciloilados, como na carne e no leite, por exemplo (BAYNES *et al.*, 2016).

Cabe ressaltar a preocupação de como os indivíduos possam reagir a um contato com os antimicrobianos, mediante seu uso terapêutico ou, inadvertidamente, a partir da ingestão de alimentos que os contenham. A grande questão é que na primeira hipótese há o direito de escolha, mas na segunda, não (WELCH, 1957).

3.2.4.3 Impactos - Embargos econômicos

Além de todos os pontos já relatados, os resíduos de medicamentos veterinários podem prejudicar o acesso de produtos nacionais pecuários aos demais mercados diante da violação das exigências de qualidade exigidas pelo comércio internacional, proporcionando embargos comerciais pelos governos de alguns países (LOVE *et al.*, 2011; MOLINA *et al.*, 2021; SARAITHONG; READ, 2018; STEWART; TOMPKIN; COLE, 2002; WEI; YUANG; YANG, 2012). Muito recentemente, a União Europeia, por meio do Regulamento 2023/905, proibiu a importação de produtos de origem animal de fazendas que utilizem determinados agentes antimicrobianos nos animais (EUROPEAN UNION, 2023). Nas últimas décadas, a segurança química dos alimentos adquiriu notoriedade em razão de incidentes amplamente retratados pelos meios de comunicação. Tais fatos ocasionaram receios relacionados à saúde pública, tanto entre consumidores quanto no mercado internacional de alimentos de origem animal, ao abalarem a confiança na indústria responsável pela produção de alimentos e

nas autoridades competentes para garantir a sua efetiva segurança (VAN DE BRUG *et al.*, 2014).

Citamos como exemplo o ocorrido em junho de 2017, oportunidade em que o uso ilegal de fipronil em granjas holandesas ocasionou um dos maiores escândalos alimentar na Europa, comprometendo o abastecimento de ovos de galinha em vários países do referido continente e da Ásia (FIERENS LERNOUT; VLEMINCKX, 2018; MUNOZ-PINEIRO; ROBOUCH, 2018). Até setembro daquele ano, as perdas econômicas decorrentes foram contabilizadas em torno de 65 e 75 milhões de euros, sendo 50 % deste montante repassado aos criadores de galinhas poedeiras (HORNE; MEULEN; WISMAN, 2017). Ainda, os números destacam que mais de 1,9 milhão de aves foram abatidas e 77,4 milhões de ovos contaminados (MCDUGAL, 2018). Outro exemplo afetou as carnes brasileiras, quando, em 2010, as exportações aos Estados Unidos de carnes processadas foram proibidas após as autoridades daquele país verificarem resíduos de ivermectina acima do LMR lá estabelecido (AFTER..., 2010; AGÊNCIA ESTADO, 2010; FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE, 2020 a,b).

É correto dizer então que estes incidentes marcantes enfatizam ainda mais a importância da análise da segurança rotineira dos alimentos para a proteção dos consumidores, cujo papel repercute em toda a cadeia de produção (KIM *et al.*, 2013). Todavia, o aprimoramento das técnicas atuais mostra-se necessário e representa um campo de pesquisa vibrante (HERMANN; DUERKOP; BAEUMNER, 2019).

Estamos otimistas de que a partir da discussão levantada nesta revisão, acreditamos que o país irá aprimorar ainda mais, bem como atuar assertivamente no monitoramento dos resíduos de medicamentos veterinários, com o intuito de coibir novas barreiras para as exportações brasileiras, o que enfatiza o papel estratégico do nosso estudo. Tais ações de monitoramento servem para pavimentar o caminho em um mercado competitivo, no qual a qualidade dos produtos de origem animal é uma prioridade constante.

3.2.4.4 Impactos – Meio ambiente

Não se pode deixar de considerar que a problemática dos resíduos de medicamentos não está restrita a saúde humana ou animal, mas ainda à sua má gestão associada a atividades antrópicas que impactam severamente no ambiente, o que inclui o descarte das embalagens (BÁRTÍKOVÁ; PODLIPNÁ; SKÁLOVÁ, 2016; BEN *et al.*,

2019; BENGTSSON-PALME; KRISTIANSSON; LARSSON, 2018; BOTTONI; CAROLI; CARACCIOLO, 2010; KAZMI *et al.*, 2022; LEICHTWEIS *et al.*, 2022; MARTINEZ, 2009; O'NEILL, 2015; PEREIRA *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2016), seja na sua forma original ou de seus metabólitos, eliminados pelos animais de produção (LI, 2014; OBIMAKINDE *et al.*, 2017; SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006). A quantidade excretada varia de acordo com a substância utilizada, dose, espécie, idade e duração de tratamento (KEMPER, 2008), embora represente em torno de 70 % a 90 % da quantidade administrada dos antibióticos (KUMAR *et al.*, 2005; KÜMMERER, 2009; PHILLIPS *et al.*, 2004). Tais índices representam risco ambiental (BARTELT-HUNT *et al.*, 2010; PORTO; PINHEIRO; RATH, 2021; RATH *et al.*, 2019; REICHERT *et al.*, 2019), já que estas excreções podem impactar significativamente no meio ambiente, ao continuar sua jornada pelas bases alimentar e ambiental, por exemplo, afetando as pastagens ou demais solos quando utilizado o esterco como fertilizante orgânico (BARRIOS *et al.*, 2020; HAMSCHER; BACHOUR, 2018; HU; ZHOU; LUO, 2010; SARMAH; MEYER; BOXALL, 2006; WATANABE *et al.*, 2010). Dessa maneira, atuam modificando negativamente à saúde dos ecossistemas naturais; com ação tóxica contra os organismos aquáticos e terrestres, inclusive quanto à resistência destas substâncias (DOLLIVER; GUPTA, 2008; GONZÁLEZ-PLEITER *et al.*, 2013; SCHMIDT *et al.*, 2011; WANG *et al.*, 2019; LOPES *et al.*, 2022). Além disso, a tomada de consciência de que o meio ambiente atua como fonte de exposição dos indivíduos a incontáveis produtos químicos potencializou as discussões acerca do conceito expossoma (CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022, MAITRE *et al.*, 2022, PRICE *et al.*, 2022).

Sobre o referido conceito – expossoma, pode ser descrito como o conjunto de todas as exposições ambientais a que um indivíduo é submetido desde a sua concepção. Desse modo, essa abordagem fornece uma estrutura conceitual para estudos sobre exposições às doenças a partir de vários riscos ambientais (urbanos, químicos, estilo de vida, sociais) e seus efeitos conjuntos. Dessa maneira, passa-se a considerar que a cumulatividade das influências ambientais e suas respectivas respostas biológicas podem estar associadas a exposições do ambiente, dieta, comportamento e processos endógenos (MAITRE *et al.*, 2022, PRICE *et al.*, 2022).

Kools *et al.* (2008), ao estipularem uma classificação dos medicamentos veterinários europeus a partir da sua potencial prejudicialidade ao meio ambiente, colocaram os antimicrobianos e antiparasitários no topo da lista. Diante disso, estamos caminhando para um monitoramento cada vez mais rigoroso, na medida que, assim

como Pereira *et al.* (2012) sinalizaram, há a necessidade do emprego de programas de monitoramento destes resíduos também no ambiente.

O questionamento quanto ao rumo dos produtos farmacêuticos no ambiente aquático é retratado desde 1985 (RICHARDSON; BOWRON, 1985). Ainda que em pequenas concentrações, a adição continua desses fármacos no meio ambiente mediante diversas vias os transformam em “pseudo-persistentes”. Por exemplo, o uso de efluentes tratados na irrigação de lavouras, aliado ao emprego de esterco na terra, incrementa a introdução desses compostos nos referidos solos e lavouras (BÁRTÍKOVÁ *et al.*, 2015).

Das diversas vias de introdução desses medicamentos ao ambiente, a preponderante é a excreção de princípios ativos enquanto realizado o tratamento, principalmente no intensivo de gado e na aquicultura (BOXALL *et al.*, 2003; LARSSON; FLACH, 2022). Ainda, podem adentrar no meio ambiente mediante sobras de ração medicamentosa, descartadas como resíduos ou extraviadas durante a rega ou chuvas (JJEMBA, 2002).

Após liberados no meio ambiente, tais poluentes podem ser transportados e distribuídos seja pela água, sedimentos, solo e biota, bem como expostos a processos que auxiliam sua eliminação ou reação com outras substâncias, à exemplo da biodegradação e degradação química e fotoquímica. Sendo assim, sua concentração está relacionada a um conjunto de fatores e processos, tais como suas propriedades físico-químicas, partição em sedimentos, degradação, características ambientais e climáticas do ambiente (HORVAT *et al.*, 2012). Em razão da alta estabilidade química e difícil degradação natural, alguns produtos farmacêuticos mostram-se sobremaneira resistentes à biodegradação (BILAL *et al.*, 2019; PATEL *et al.*, 2019). Tanto que, no lodo e estrume, várias substâncias ativas permanecem estáveis, não sendo eliminados por completo sequer nas estações de tratamento de esgoto (EBELE; ABDALLAH; HARRAD, 2017; JJEMBA, 2002; PATEL *et al.*, 2019; SAVIN *et al.*, 2021).

Por isso, é importante entender sobre a dinâmica de como essa gama muito diversificada de compostos, em diferentes concentrações, se comporta em suas matrizes ambientais no Brasil e na América Latina, o que foi estudado ainda de forma incompleta até agora, já que poucos pesquisadores se engajaram nessa empreitada. Uma das principais questões em aberto é o estado atual sobre os padrões de ocorrência, destino e efeitos – um claro motivo de preocupação (LLORCA *et al.*, 2017; PEREIRA *et al.*, 2012). O estudo desenvolvido por Oliveira *et al.* (2016) lançou alguma luz sobre a compreensão

desses fatos no Brasil. Entretanto, ao refletirmos sobre o tamanho do país e sua diversidade geográfica, seja quanto ao solo, clima e atividades agrícolas, notamos a necessidade de investimento em pesquisas, bem como de ferramentas que possam traçar um perfil de onde os antimicrobianos se encontram mais presentes (YOPASÁ-ARENAS; FOSTIER, 2018).

Yopasá-Arenas et al. (2018), ao avaliarem o solo e as águas subterrâneas no Brasil quanto à contaminação por coccidiostáticos e agentes antimicrobianos utilizados como promotores de crescimento, a partir de um modelo aditivo qualitativo, apontaram para um risco mais elevado de poluição nas águas do que no solo. Ainda, descreveram que as regiões mais expostas são o centro-oeste, sul e sudeste.

Procurando uma abordagem ecologicamente correta e com a engenharia sustentável, que possibilitasse a obtenção de biogás a partir da reutilização de águas residuárias de suínos, Ramos *et al.* (2023) avaliaram os efeitos do ciprofloxacina na digestão anaeróbia em reatores de batelada sequencial. Dentre os resultados, cabe destacar que em 155 dias de experimento, num reator de cinco litros, foram avaliadas duas dosagens do antimicrobiano (0,5 e 2,5 mg L⁻¹): a adição de 0,5 mg L⁻¹ de ciprofloxacina propiciou uma redução abrupta (82 %) na produção de biogás num primeiro momento, mas o sistema se recompôs, com produção semelhante à da fase sem o medicamento; já na maior concentração (2,5 mg L⁻¹), também foi identificada uma instabilidade nos primeiros dias, seguida de uma constância que, contudo, apresentou uma produção de biogás em torno de 12 % menor do que anteriormente. Para alcançar processos bem-sucedidos, ao considerarmos a utilização do biogás como fonte de energia da propriedade agropecuária, uma redução de 12 % não é tão sutil assim.

Parece plausível inferir que os medicamentos não devem ser considerados como entidades isoladas, mas como parte de uma estrutura complexa, coexistente com outros produtos farmacêuticos e contaminantes em diferentes concentrações, como agrotóxicos, microplásticos, e assim por diante (ANAGNOSTOPOULPOU *et al.*, 2022; BARBIERI *et al.*, 2020; BARIZON *et al.*, 2022; CASADO *et al.*, 2019; CHARUAUD *et al.*, 2019; DIDONÉ *et al.*, 2021; DUTRA *et al.*, 2020; FATOKI *et al.*, 2018; FU *et al.*, 2022; HERNÁNDEZ *et al.*, 2015; HERNÁNDEZ *et al.*, 2019; HOLTON; KASPRZYK-HORDERN, 2021; KAPELEWSKA *et al.*, 2018; KORTESMÄKI *et al.*, 2020; MARINS *et al.*, 2021; MEZZELANI; GORBI; REGOLI, 2018; MOURA *et al.*, 2022; PICÓ; BARCELÓ, 2023; RAMÍREZ-MORALES *et al.*, 2021; RICO *et al.*, 2021; RIEDO *et al.*, 2021; ROUMIGUIÈRES *et al.*, 2018; SANTOS *et al.*, 2018; SENTA *et al.*, 2022; WAN; LIU; LIU,

2021; WANG *et al.*, 2019; WU *et al.*, 2021; ZHI *et al.*, 2022). Do ponto de vista ecotoxicológico, as potenciais relações interativas pela exposição combinada a esses multicompostos não podem ser descartadas ou subestimada uma vez que podem propiciar efeitos sinérgicos ou antagônicos nessas diferentes substâncias no meio ambiente, tornando-as ainda mais complexas (HORVAT *et al.*, 2012; KOVALAKOVA *et al.*, 2020). Schreiner *et al.* (2016) pontuaram que existe uma desconsideração fática dos efeitos das misturas. Sem sombra de dúvidas, o que sabemos é apenas uma imagem parcial dos reflexos da contaminação em ambientes, que tem sido posta de lado.

Leichtweis *et al.* (2022) destacaram uma questão importante: as entidades governamentais dos países, tais como os Ministérios da Saúde, do Meio Ambiente e Pecuária e Agricultura, necessitam fomentar o repasse de dados aos consumidores sobre os perigos e efeitos, seja do uso excessivo ou do descarte inapropriado de medicamentos. Isso porque uma enorme parte da população desconhece o referido tema e não consegue mensurar as consequências de suas ações.

Enquanto escrevo esta seção, acabei de perceber que a resistência aos antimicrobianos possui similaridade aos canais de Veneza com muitas bifurcações e levantando questões também de potencial preocupação na área ambiental. Devemos considerar que a disseminação ambiental de bactérias resistentes a antimicrobianos pode resultar em questões ocupacionais, na medida em que funcionários, fazendeiros e os próprios veterinários são constantemente expostos. Tal contaminação pode se dar em razão da manipulação de animais, bem como pelo contato com poeira, água contaminada, fezes ou na própria ordenha (KATES *et al.*, 2021).

Para aumentar a discussão sobre esta temática, o grupo de pesquisa de Jianhua Guo tem dedicado seus esforços. Por exemplo, Lu *et al.* (2022) comprovaram que o triclosan, antisséptico largamente usado, pode ocasionar a transferência conjugada de genes resistentes a antimicrobianos para microorganismos oportunistas presentes no microbioma aquático. Já Wang *et al.* (2022) demonstraram que inúmeros produtos farmacêuticos não antimicrobianos, como carbamazepina, ibuprofeno, naproxeno e propranolol, em concentrações significativas, podem efetuar a transferência conjugada de resistência a antibióticos ocasionada pelo plasmídeo IncP1- α para a totalidade de comunidades microbianas. Diante da grande possibilidade de ocorrência de bactérias patogênicas, plasmídeos conjugados IncP1- α e produtos farmacêuticos não antimicrobianos em diferentes ambientes, estes achados ilustram o risco potencial vinculado à elevação da disseminação da resistência a antimicrobianos

viabilizada por não-antimicrobianos. Por sua vez, descobertas muito recentes de Wang *et al.* (2023) revelaram que antidepressivos em concentrações consideradas relevantes do ponto de vista clínico, induzem resistência e persistência a múltiplos antimicrobianos, ainda que em intervalos de exposição pequenos. Yu *et al.* (2021) forneceram evidências de que a exposição a quatro edulcorantes artificiais (acesulfame de potássio, aspartame, sacarina e sucralose) pode ocasionar a propagação da resistência a antimicrobianos mediante o aumento da conjugação de genes em ambientes. Para um conhecimento ainda mais profundo sobre novos *insights* relacionados aos edulcorantes, o leitor deve consultar o manuscrito publicado por Yu *et al.* (2022).

Conscientes de que tais questões acima englobam o conceito de nutrição ambiental, que expande a definição de alimentos saudáveis para além das questões nutricionais já discutidas no primeiro capítulo de revisão dessa tese, incluindo também as consequências na saúde pública, fatores sociais, econômicos e ambientais vinculados a todo o sistema alimentar. Sendo assim, a perspectiva passa de individual, isto é, restrita apenas à responsabilidade pessoal de praticar uma dieta saudável, para uma necessidade social coletiva que viabilize um modelo alimentar saudável e sustentável, capaz de reconhecer, dentre outras questões, o uso inapropriado de antimicrobianos na produção animal, bem como seus respectivos impactos (HEATHCARE WITHOUT HARM, 2014).

Conforme exaustivamente já relatado, por acreditamos na inexistência de uma investigação deste ponto com resultados brasileiros até o momento, construímos um cenário abrangente (e talvez nebuloso) a partir dos exemplos e discussões aqui apresentados, relacionado a temática dos resíduos de medicamentos veterinários, em que o leitor também é encaminhado para outras referências adicionais. Sendo assim, a perspectiva do grupo é que este instigante tópico de estudo está longe de ser encerrado e esperamos ter estimulado e desafiado os leitores a explorar as inúmeras possibilidades de pesquisa. Neste cenário, ainda que você, como indivíduo, escolha não fazer uso de antimicrobianos, podem ter essa sua escolha suplantada pela ingestão dos referidos medicamentos mediante o consumo de alimentos com resíduos destes (LEICHTWEIS *et al.*, 2022). A necessidade do seu controle e monitoramento nos alimentos de origem animal é mais do que crucial, devendo ser considerados como uma primeira prioridade, para garantir a sua segurança e a prevenção de possíveis exposições dos consumidores a tais compostos (ABDALLAH *et al.*, 2014; REIG; TOLDRÁ, 2008).

Não omitimos que ainda há muito o que ser estudado e trabalhado, bem como a gestão dos resíduos demandará uma análise não somente especializada, mas também de natureza interdisciplinar, com o intuito de prover respostas quanto à prevenção dos problemas ambientais e de saúde decorrentes. Tal modelo precisa se assemelhar aos esforços dos cientistas e progresso científico acelerado decorrentes do combate a COVID-19, isto é, desde a formulação de métodos na química analítica (ALMEIDA *et al.*, 2022; ESTRELA *et al.*, 2022; GRIFFIN; DOWNARD, 2021; OLIVEIRA *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2021; WONG; SO; YAO, 2022) até a efetiva aplicação de vacinas (MIAO *et al.*, 2023). Isso não difere da resistência antimicrobiana, das mudanças climáticas, bem como de outras questões do século XXI, de modo que a ciência que descobriu os medicamentos e promoveu uma revolução é a mesma que nos ajudará a entender e solucionar estes problemas.

3.3 SEGURANÇA DOS ALIMENTOS

A alimentação segura, além de propiciar benefícios à saúde individual e coletiva, assegura o crescimento econômico da região onde é praticada. Devemos destacar que a sua consecução está atrelada tanto a ciência quanto à aplicação equitativa da legislação. Por isso, diante dos crescentes avanços tecnológicos, os regulamentos devem ser aprimorados e modernizados, com o objetivo de possibilitar o fornecimento contínuo de produtos alimentícios seguros e saudáveis (FUNG; WANG; MENON, 2018).

As discussões sobre a segurança dos alimentos (em inglês, *food safety*) sempre estiveram pautadas na comunidade científica agrícola e alimentar (JACKSON, 2009), uma temática, por exemplo, que envolve discussões anteriores a era bacteriana. Foi relatado que no código de leis hebraicas (Talmud), já no final do século II, havia a proibição do consumo de carne bovina oriunda de animais com lesões ulcerativas em seus pulmões (VACCAREZZA; ARENA, 1942,1943).

Não podemos esquecer que dados recentes demonstram que a cada ano, 600 milhões de pessoas adoecem em razão do consumo de alimentos contaminados, com 420.000 evoluindo a óbito. Em termos financeiros, US\$ 110 bilhões são dispendidos anualmente por causa de despesas médicas oriundas de alimentos inseguros em países de baixa e média renda (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2022). Ainda, um relatório

publicado em 2021 pela OMS estimou que 2 milhões de mortes no ano de 2019 decorreram de exposições a produtos químicos. Desse montante, praticamente metade foi oriunda do contato com chumbo e das doenças cardiovasculares daí decorrentes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2021).

No Brasil, em 1915, foi criado o Serviço de Inspeção das Fabricas de Productos Animaes, a partir do Decreto de nº 11.462, do Ministério da Agricultura, Indústria e Comércio, uma regulamentação tradicionalmente ligada à inspeção sanitária de carnes (BRASIL, 1915), instituído para acompanhar as demandas de exportação decorrentes da Primeira Guerra Mundial, momento em que alguns frigoríficos estrangeiros fixaram-se no país, tal qual a britânica Cia. Anglo e as empresas americanas Armour, Swift e Wilson (FELÍCIO, 2015; SANTOS, 2015). Desde 1933, passou a ser denominado como Serviço de Inspeção Federal (SIF). Todavia, a obrigatoriedade da prévia fiscalização de todos os produtos de origem animal, comestíveis ou não, foi implementada a partir de 1950, mediante a Lei nº 1.283 do Ministério da Agricultura (BRASIL, 1950). Posteriormente, tal regramento foi modificado pelo Decreto nº 30.691 de 1952 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, o qual criou o RIISPOA (BRASIL, 1952).

Sua definição está relacionada a inocuidade dos alimentos, ou seja, estes não devem expor aqueles que os consomem a riscos para a sua saúde, sejam eles químicos, físicos ou biológicos (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2019), sobretudo sobre a exposição química, em relação a qual há uma notória preocupação decorrente da sua possível atuação na etiologia de diversos distúrbios (BERGMAN *et al.*, 2013), bem como da existência de diversas substâncias que podem ser incorporadas no alimento, seja em decorrência de processos naturais ou das atividades humanas (RAMERO-GONZÁLEZ, 2015). Variados são os fatores que interferem na segurança dos alimentos, à exemplo do comércio global, do desenvolvimento socioeconômico e tecnológico, da urbanização e da utilização da terra agrícola (TIRADO *et al.*, 2010). Vários são os atores sociais ligados a este assunto com os mais distintos pontos de vista, englobando desde os produtores, indústria, órgãos reguladores, até os consumidores (PETERS *et al.*, 2010; SOK; HORNE; MEUWISSEN, 2020; TSAGKARIS *et al.*, 2019).

Cabe destacar que o termo segurança química de alimentos contempla os inúmeros produtos químicos exógenos capazes ou não de produzirem efeitos adversos aos consumidores. De modo geral, são divididos em agroquímicos, com destaque para os resíduos de medicamentos veterinários e agrotóxicos; contaminantes ambientais,

representados precipuamente por metais pesados, poluentes orgânicos persistentes e toxinas; e contaminantes de processamento, sejam aqueles oriundos do cozimento, processamento ou embalagem (COOPER *et al.*, 2015). Neste aspecto, os alimentos representam uma das maiores fontes de exposição humana aos produtos químicos prejudiciais. Isso porque a cadeia de abastecimento contém inúmeras fases em que tais substâncias podem entrar em contato com os alimentos, ou seja, desde a produção primária até o produto final, de modo que a segurança dos gêneros alimentícios precisa abarcar um elevado número de substâncias durante todo este processo (FLYNN *et al.*, 2019; MOHSINA *et al.*, 2016). Essa discussão adquire contornos mais relevantes se considerarmos que a alimentação é proveniente de um mercado globalizado (RAMERO-GONZÁLEZ, 2015; SOHIER; RIOU; POSTOLLEC, 2016), no qual o controle da segurança dos alimentos do campo à mesa torna-se um desafio e uma preocupação de todos os países, desenvolvidos ou em desenvolvimento (KING *et al.*, 2017), especialmente para estes últimos (COELHO *et al.*, 2016).

Neste aspecto, os resíduos de medicamentos veterinários e hormônios na carne, produto este presente em vários episódios de violação da sua segurança, preocupam os consumidores europeus, ainda que o fornecimento de alimentos nunca tenha sido tão bem controlado como é agora. No entanto, a segurança como atributo dos alimentos é um elemento inegociável pelos consumidores informados e racionais, os quais nunca adquiririam alimentos inseguros de forma consciente (VERBEKE *et al.*, 2007).

Para além de ser o primeiro requisito dos consumidores (CIFUENTES; DUGO; FANALI, 2013), bem como uma questão de saúde pública (ALI *et al.*, 2020), emerge ainda o aspecto econômico da segurança dos alimentos. Inúmeros são os impactos financeiros negativos, uma vez que a presença de substâncias indesejáveis pode provocar a redução do comércio de produtos alimentícios seja no âmbito internacional ou nacional (HOU *et al.*, 2020; RAMERO-GONZÁLEZ, 2015) levando ao *recall* e descarte de produtos afetados, provocando a interrupção do seu comércio e promovendo prejuízos a marca de um fabricante ou até mesmo um país, ainda que de modo temporário (FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE, 2022a; SHAVEL; ZHENG; VANDERZEIL, 2016; SOON; BRAZIER; WALLACE, 2020; TSAGKARIS *et al.*, 2019).

Estes fatos devem ser suficientes para convencer o leitor de que é imperativa a existência de medidas de monitoramento da qualidade dos produtos, eficientes o suficiente para evitar que essas substâncias químicas adentrem na cadeia de alimentos,

e, se ainda assim mostrarem-se presentes, que essas estratégias possibilitem a remoção dos produtos contaminados em tempo hábil. São altamente exigidas (CARRERES *et al.*, 2022; IMPENS *et al.*, 2002; LU; HU, 2022; RAMERO-GONZÁLEZ, 2015; ZHANG *et al.*, 2019) também para recuperar a confiança nos alimentos (IMPENS *et al.*, 2002), para a manutenção de seu aspecto inofensivo, sua qualidade, rastreabilidade (CIFUENTES; DUGO; FANALI, 2016) e para a segurança do consumidor (COOPER *et al.*, 2015). Para o alcance deste objetivo, tornam-se necessário diferentes caminhos de avaliação, como o desenvolvimento de metodologias analíticas inovadoras, incluindo métodos de detecção e triagem para atender os contínuos e crescentes desafios sobre o tema (CIFUENTES; DUGO; FANALI, 2016; FU *et al.*, 2017; TSOCHATZIS *et al.*, 2021). Por exemplo, diante da elevação da produção de bovinos, o uso ilegal de agentes promotores de crescimento desponta como um importante problema. Da mesma maneira, um programa de controle de resíduos é indispensável para conter o tratamento impróprio desses animais produtores de alimentos (BUSSCHE *et al.*, 2009).

Informações sobre as substâncias químicas em alimentos largamente consumidos, assim como a ocorrência daqueles menos consumidos, mas que podem estar altamente contaminados, são cruciais para avaliações de risco vinculadas à exposição alimentar. Dessa maneira, a escolha de substâncias químicas para monitoramento precisa considerar os riscos potenciais à saúde, as ocorrências prévias e a adequação dos dados (MATHISEN *et al.*, 2020). Diferente de outras maneiras de exposição, os consumidores não conseguem distinguir de antemão se o alimento consumido possui resíduos de antimicrobianos ou cepas bacterianas resistentes. Por isso, a relevância de investigações em ampla escala de tais resíduos nos alimentos e produtos comercializados (CHEN; YING; DENG, 2019).

Conforme já discutimos nesta tese, alguns medicamentos podem originar vários metabólitos, de maneira que essas diversas formas em alimentos de origem animal propiciam ainda mais desafios para análise da segurança dos alimentos (LIANG *et al.*, 2022). Com o intuito de garantir o progresso contínuo na inspeção e controle de matrizes alimentares, a análise de compostos além daqueles precursores pode desenvolver a triagem não direcionada (WOLDEGEGBRIEL; DERKS, 2016; LIANG *et al.*, 2022), inclusive para abranger os fármacos desconhecidos comercializados no mercado negro (TIE *et al.*, 2019; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017, 2020a,b). Jongedijk *et al.* (2023) concluíram que este estudo não direcionado por meio de dados de HRMS possibilitou a identificação de compostos de risco, impedindo intoxicações futuras.

Outra estratégia interessante seria a integração dessas análises de triagem com a metabolômica e a estatística multivariada para monitoramento de resíduos de medicamentos veterinários, o que levaria a um avanço substancial em nossa compreensão, a partir da extração de maiores informações desses conjuntos de dados (LIESENFELD; STELIOPOULOS; HAMSCHER, 2020). Reforçamos que as metodologias analíticas tradicionais são voltadas para a identificação de uma pequena quantidade das substâncias no ambiente, em razão da complexidade das matrizes e exigência de seletividade (HAJEB *et al.*, 2022). Já as substâncias inesperadas, desconhecidas ou não regulamentadas dificilmente são contempladas pelos métodos analíticos direcionados (LIANG *et al.*, 2022; ZHANG *et al.*, 2020). Como exemplo, citamos a adulteração de melamina no leite chinês no ano de 2008, que atingiu diversas crianças e não foi identificada nos métodos comumente utilizados de rotina, seja para a detecção da melamina ou dos seus análogos nas matrizes de alimentos e rações (GOSSNER *et al.*, 2009; ZHU *et al.*, 2022). Por isso, a triagem HRMS não direcionada objetiva localizar os potenciais compostos de risco em alimentos, sem nenhum conhecimento anterior de sua ocorrência gerando informações completas dos componentes emergentes (CAVANNA *et al.*, 2018; EYKEN; BAYEN, 2019; FU *et al.*, 2017; GEIS-ASTEGGIANTE *et al.*, 2014; KNOLHOFF; CROLEY, 2016).

Portanto, é importante ter métodos analíticos à mão para cobrir o maior número de variáveis possíveis. Por tudo o que foi mencionado acima, gostaríamos que esta revisão abrisse caminho para diferentes autores e grupos, motivando outras investigações futuras.

3.4 ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Um dos pontos unânimes nos programas de segurança de alimentos ao redor do mundo é a regulamentação de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009), cuja gestão é demasiadamente complexa (DELATOUR *et al.*, 2018; DESMARCHELIER *et al.*, 2022). Este perfil decorre da necessidade de manutenção da segurança dos alimentos no cenário internacional, seja para processadores de alimentos ou para as agências governamentais (MCGORRIN, 2009). Diante do caráter global da necessidade de suprimento de alimentos, bem como da evolução das possibilidades analíticas, os resíduos e

contaminantes químicos permanecerão na lista de prioridades das agências reguladoras, da indústria de alimentos e dos consumidores (JACKSON, 2009). Sendo assim, os dados obtidos a partir da análise de alimentos adquiriram progressiva relevância, sobremaneira naquelas hipóteses em que a legislação é estrita para alguns resíduos. Nestes casos, um melhor desempenho dos métodos de controle é crucial (DE BRABANDER *et al.*, 1997).

Neste aspecto, os serviços de inspeção estão basicamente atrelados a uma resposta sim/não para quesitos como: a amostra analisada foi proveniente de um animal tratado com uma substância proibida?; a concentração de determinada substância farmacologicamente ativa é superior ao seu Limite Máximo de Resíduos (LMR)?, dentre outras. Na hipótese de uma resposta positiva, ações legais são necessárias (DE BRABANDER *et al.*, 1997). Sob este viés, a capacidade de detecção e quantificação da existência de impurezas, resíduos e contaminantes e adulterantes em alimentos é inerente à evolução da legislação relativa à segurança dos alimentos (HUTT, 1985).

Ainda, é necessário destacar que a identificação assertiva de resíduos e contaminantes em alimentos impacta diretamente na segurança dos consumidores na medida em que um resultado falso negativo pode ocasionar uma exposição alarmante dos consumidores a substâncias iminentemente tóxicas. Em contrapartida, produtos alimentícios equivocadamente identificados, em razão de resultados falsos positivos, podem acarretar descartes desnecessários além de perdas econômicas significativas (EYKEN; BAYEN, 2019).

Em termos históricos, a Divisão Agrícola e Alimentar da Sociedade Americana de Química (do inglês, *American Chemical Society* – ACS) foi crucial no controle e resolução dos mais relevantes problemas químicos relacionados à segurança dos alimentos nos Estados Unidos. Alguns simpósios da Divisão Técnica de Agricultura e Química de Alimentos (do inglês, *Technical Division of Agricultural & Food Chemistry* - AGFD), nas décadas de 1940 e 1950, incluíram em suas temáticas os antimicrobianos e agrotóxicos na produção de alimentos, bem como métodos de análise de resíduos (CLIFCORN, 1959). Uma revisão realizada por Jackson (2009) pontuou que nas referidas décadas a evolução no campo da toxicologia possibilitou análises mais completas da segurança de ingredientes e contaminantes de alimentos (STANFORD A., 1992, 1993). Isso porque em períodos anteriores, tal avaliação ocorria mediante testes de toxicidade de curto prazo (agudos), os quais perceberam-se não fornecerem um retrato

fidedigno e completo para a devida análise da segurança de ingredientes e contaminantes em alimentos (JACKSON, 2009).

Ainda com enfoque na linha do tempo desse tema, notamos que a análise de resíduos de produtos químicos em alimentos de origem animal é reconhecidamente um campo jovem (DE BRABANDER *et al.*, 2009; SMITH-HOWARD, 2010). Até onde sabemos, a associação dos antimicrobianos a outros produtos químicos potencialmente danosos, capazes de "envenenar" a população América ou até mesmo causar câncer deu início a esse debate (KIRCHHELLE, 2018). Em razão da grande pressão pública quanto a pureza do leite, a FDA criou o primeiro programa nacional de monitoramento, objetivando o controle de resíduos de penicilina neste alimento, isso em 1960 (SMITH-HOWARD, 2010). Esse ocorrido demonstra como as disposições culturais impactaram na regulamentação oficial de antimicrobianos, uma vez que resíduos de antibióticos semelhantes ainda eram toleráveis em carnes, peixes, aves e plantas, o que pode ser parcialmente explicado pela convicção popular de que os antimicrobianos se degradariam com o cozimento desses alimentos (KIRCHHELLE, 2020).

Por sua vez, na BENELUX – organização econômica constituída por Bélgica, Países Baixos e Luxemburgo e que deu origem à União Europeia (BENELUX, 2012), a análise de resíduos começou entre as décadas de 1960 e 1970 (DE BRABANDER *et al.*, 2009; BRABANDER *et al.*, 2011). De acordo com descrito por De Brabander *et al.* (2009), o primeiro documento sobre o tema remonta ao ano 1978, expressando a cooperação entre laboratórios na Holanda e na Bélgica (BENELUX SP/Lab/h). No entanto, tais autores destacam que no restante da Europa, o estudo sobre resíduos e o seu controle regulatório iniciou posteriormente (DE BRABANDER *et al.*, 2009). Cabe destacar que, na Benelux, esta temática sempre foi pauta de importantes eventos, como, por exemplo, o "Simpósio Internacional sobre Hormônios e Análise de Resíduos de Medicamentos Veterinários", e a "Euroresidue". Um histórico geral destes eventos poderá ser observado na revisão de Impens *et al.* (2002).

A contar do surgimento dessa discussão na BENELUX, os aspectos analíticos receberam variados enfoques: esforço por limites de detecção menores; ganhos em seletividade e especificidade; a medição da incerteza; elevação do quantitativo de analitos; bem como garantia de qualidade, acreditação e certificação (BRABANDER *et al.*, 2011). Inicialmente, o controle de resíduos medicamentos veterinários e hormônios era executado mediante cromatografia acoplada a tecnologias não específicas, por exemplo: detector fluorimétrico, por ultravioleta, captura de elétrons e testes

imunoquímicos (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009). A partir da década de 70, a cromatografia em camada delgada (TLC) passou a ser o método utilizado na detecção qualitativa de substâncias proibidas, como tireostáticos e certos anabolizantes, diante da sua especificidade, facilidade de desenvolvimento em duas dimensões e a capacidade de alcançar limites de detecção baixos - detecção de fluorescência. Naquele período, a alternativa com limites admissíveis de detecção era a cromatografia gasosa por captura de elétrons (GC-ECD).

O equipamento de cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) com detecção UV começou a ser utilizada nos anos 70, no entanto, com instrumentos extremamente dispendiosos e pouco robustos. A detecção de UV também não alcançava a especificidade e os limites de detecção exigidos para substâncias proibidas ou não autorizadas - grupo A, de acordo com o no anexo I da Diretiva 96/23/CE (EUROPEAN COMMISSION, 1996). Sendo assim, os detectores de fluorescência só foram implementados posteriormente. Já para a determinação quantitativa de substâncias do grupo B (medicamentos veterinários autorizados), a detecção por UV e a derivatização pós-coluna foram usualmente empregadas. Após, já na década de 1980, foi adotada a espectrometria de massa, uma mudança de paradigmas decorrente da sua ótima especificidade e sensibilidade. Por sua vez, a utilização da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas foi aplicada inicialmente na análise de resíduos hormonais e acarretou um grande avanço no combate ao uso impróprio de substâncias proibidas (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009). Na década de 1990, instrumentos cada vez mais acessíveis de cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa (GC-MS) foram desenvolvidos, momento em que ocorria a transição dos métodos TLC (e HPLC) para GC-MS. Antes da virada do século, LC-MSⁿ estava cada vez mais consolidado como equipamento indispensável em um laboratório de análise de resíduos (DE BRABANDER *et al.*, 2007; DE BRABANDER *et al.*, 2009).

É importante ressaltar que o uso da cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS) ou cromatografia gasosa (GC-MS) significou e ainda representa um papel crucial na resolução de desafios referentes à segurança dos alimentos (IBÁÑEZ *et al.*, 2012). Entre os anos de 80-90, as técnicas relacionadas a LC-MS provocaram uma grande empolgação entre seus usuários (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009). Na década de 1990, os analisadores de massa eram quadrupolos simples, com dispositivos de armadilha de íons de primeira geração e uma fonte de ionização interna, transformando-se no padrão analítico de resíduos em alimentos. Num

segundo momento (até 2009), surgiu uma nova onda progressiva de melhorias tecnológicas, em que MS/MS ou MSⁿ substituído por MS¹, no final da década de 1990, bem como o MS de alta resolução passou a ser utilizado nesse campo, em razão da capacidade confirmatória em casos delicados de resíduos em alimentos - setores magnéticos (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009).

Dessa forma, com o passar dos anos, o desempenho proporcionado pela instrumentação de espectrometria de massa comercialmente disponível foi capaz de fornecer maior velocidade e sensibilidade (relação sinal-ruído) da detecção dos analitos. Por outro lado, considerando tanto a redução dos LMRs, quanto a crescente expansão do número de substâncias farmacologicamente ativas a serem monitoradas hoje em dia, que incluem ainda seus produtos de degradação e metabólitos, a instrumentação QqQ já enfrenta obstáculos relacionados a seletividade (KAUFMANN, 2020).

Nessa evolução, embora o preço nominal ou monetário de uma análise de resíduos na União Europeia tenha permanecido estável num intervalo de 40 anos (1970-2010), os custos operacionais por análise elevaram razoavelmente no decorrer do tempo, sobremaneira com pessoal e equipamentos. Por este motivo, os laboratórios incrementaram a produtividade do trabalho, seja com um aumento na velocidade da análise ou na quantidade de analitos avaliados por corrida. Tal feito somente foi possível por causa das melhorias no capital físico, com equipamentos cada vez mais modernos, humano, mediante melhoria das habilidades pessoais e treinamento, bem como da tecnologia em si (BRABANDER *et al.*, 2011).

Conforme será discutido na seção “Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes”, no Brasil, o monitoramento dos resíduos de medicamentos veterinários foi instituído em 1979, pelo Ministério da Agricultura, diante do Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Carnes – PNCRBC (BRASIL, 1979). Infelizmente, não iremos discutir o histórico das técnicas analíticas empregadas e analitos monitorados no país, em razão do limitado conteúdo informacional obtido até o momento.

Por fim, em razão da evolução do mercado, novos marcos regulatórios para análise de alimentos serão desenvolvidos, promovidos tanto por atores governamentais quanto políticos. Dessa maneira, a compilação de todos esses dados evidencia que os instrumentos analíticos modelaram e ainda formatarão os rumos da química e da indústria de alimentos (MCGORRIN, 2009).

3.5 PROCEDIMENTOS DE PREPARO DE AMOSTRA APLICADOS A ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

Ainda que exista grande evolução das técnicas de separação e detecção, o preparo da amostra é indispensável para a obtenção de resultados confiáveis em todo procedimento analítico (KINSELLA *et al.*, 2009). Nesse contexto, Kaufmann *et al.* (2023) destacaram que mesmo que os espectrômetros de massa atualmente disponíveis apresentem elevada sensibilidade e seletividade, a capacidade de quantificação é comprometida por interferentes endógenos da matriz, uma vez que, na maioria das situações, a amostra não está adequada para a análise direta (KANU, 2021). Ainda, o preparo de amostras é considerado a principal fonte de erros sistemáticos e imprecisões aleatórias dos métodos analíticos (ARMENTA; GARRIGUES, GUARDIA, 2015).

Todavia, os efeitos de matriz ainda são um ponto preocupante nessa preparação (NIU *et al.*, 2018), uma vez que as matrizes alimentares são reconhecidas como muito complexas e heterogêneas, em virtude de uma ampla gama dos seus constituintes, dentre os quais podemos citar: proteínas, lipídios, minerais, além de inúmeros compostos orgânicos e inorgânicos (SOUZA-SILVA; GIONFRIDDO; PAWLISZYN, 2015). Esses constituintes possuem propriedades semelhantes aos analitos, fato este que pode impactar na determinação dos analitos que estão em concentrações traços (ALBERTO; TADEO; PÉREZ, 2019; NIU *et al.*, 2018).

É preciso ainda destacar a elevada atividade científica relacionada à disciplina de preparo de amostra (PEDERSEN-BJERGAARD, 2021). Esta temática data de longínquos períodos, sendo rastreada a partir do início da química analítica, momento em que as amostras complexas foram trabalhadas pela primeira vez. Sendo assim, a química analítica evolui na mesma medida em que o preparo da amostra, que ocupa uma posição relevante na análise, podendo ser responsável por ocupar até 80 % do tempo executado no processo analítico (CHEN *et al.*, 2008; NOVÁKOVÁ; VLČKOVÁ, 2009). Este intrigante tópico é considerado parte crítica no processo e, atualmente, está direcionado às pesquisas relacionadas a química analítica verde (FILIPPOU; BITAS; SAMANIDOU, 2017).

Cabe destacar que o preparo da amostra possui diferentes finalidades, como a extração de resíduos e contaminantes da matriz, eliminação de interferentes, e a concentração do extrato (enriquecimento), dentre outras (BERENDSEN *et al.*, 2013;

SANTANA-MAYOR *et al.*, 2019; XU *et al.*, 2016). Essa etapa impacta diretamente no tempo e custo da análise, bem como no rendimento da amostra (BERENDSEN *et al.*, 2013).

Basicamente, o preparo da amostra apresenta duas etapas principais: extração e limpeza (*clean-up*). Enquanto a eficiência da extração, que é relacionada à polaridade das substâncias a serem determinadas e ao tipo de matriz, é aplicada com o intuito de separar o(s) analito(s) da amostra (LAMBROPOULOU; ALBANIS, 2007), a limpeza remove/reduz a concentração dos compostos co-extraídos – interferências da matriz, com o objetivo de evitar prejuízos na detecção e quantificação dos analitos (PAREJA *et al.*, 2011). Por esta razão, a remoção desses compostos é considerada a chave para uma análise confiável de resíduos (MEHL *et al.*, 2021). Como é sabido, os procedimentos de limpeza também são responsáveis por diminuir os efeitos de supressão de íons em espectrometria de massa, o que nada mais é do que uma manifestação particular do efeito de matriz (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009), caracterizada pela redução na abundância de íons mensurável de uma substância de interesse em virtude da ionização também de uma substância coeluyente muito abundante. Por exemplo, em caso de elevada supressão, aquelas substâncias de coeluição de menor abundância terão sua detecção comprometida (KNOLHOFF; CROLEY, 2016). Dessa forma, este fenômeno é uma grande armadilha para o analista, comprometendo o desempenho do método em relação a sua capacidade de detecção e precisão (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009). Ainda, uma limpeza insuficiente pode levar a uma diminuição na seletividade do método em razão da identificação no cromatograma de picos de interferência (BERENDSEN *et al.*, 2013).

Dessa forma, Pourchet *et al.* (2020) destacaram que um importante desafio dos métodos analíticos é atingir o equilíbrio entre a seletividade de limpeza para remoção das interferências e a preservação do maior quantitativo de analitos com sensibilidade adequada (POURCHET *et al.*, 2020). Tentar uma limpeza maior, consequentemente acarretará uma perda considerável de analitos. Por isso, raramente a limpeza do extrato deve ser desconsiderada no procedimento analítico destinado a ser aplicado em diferentes matrizes de origem animal (KAUFMANN *et al.*, 2023).

Cabe destacar a inexistência de uma técnica universal de preparo de amostra ideal a todas as matrizes. Assim, o preparo da amostra é inerente ao tipo de amostra, natureza das substâncias químicas a serem determinadas e do modo de medição (ARMENTA; GARRIGUES, GUARDIA, 2015). Em relação ao músculo, ressalta-se a

importância da sua vigilância quanto aos resíduos de medicamentos veterinários, uma vez que é o principal tecido consumido por seres humanos (KINSELLA *et al.*, 2009). Quimicamente, essa matriz pode ser classificada como hidrofílica, pois apresenta pequeno teor de lipídeos e elevado quantitativo de proteínas (SCHMITT, 2008). Sendo assim, os medicamentos hidrofílicos possuem uma afinidade e distribuição maior no tecido se comparados as moléculas hidrofóbicas (GRABOWSKI *et al.*, 2012).

Diante do surgimento cada vez maior de requisitos aplicados aos métodos analíticos, para que estes apresentem características como confiabilidade, sensibilidade, velocidade e rendimento da amostra, seguros ao meio ambiente e diversidade de matrizes (SOUZA-SILVA; GIONFRIDDO; PAWLISZYN, 2015), o desenvolvimento e otimização desses métodos tem se tornado uma tarefa cada vez mais complexa (NIU *et al.*, 2018). Ainda, uma questão inevitável para os laboratórios de análise de resíduos é o custo-benefício dos procedimentos analíticos. Neste contexto, vem recebendo atenção especial a maximização do número de substâncias determinadas em um único procedimento mediante uma única amostra – denominados métodos multiclasse (STOLKER *et al.*, 2007), nos quais se emprega procedimentos genéricos para promover a extração de substâncias com propriedades físico-químicas distintas (BERENDSEN *et al.*, 2013).

Aqui, não iremos discorrer sobre a extração com solvente e forneceremos um breve insight sobre o QuEChERS, uma vez que nos resultados e discussão dessa tese tal conteúdo será bastante explorado.

3.5.1 QuEChERS

O método QuEChERS (que significa *rápido, fácil, barato, eficaz, robusto e seguro*) a partir de 2003, com a sua publicação (ANASTASSIADES *et al.*, 2003), devido às suas características únicas assumiu desde então um papel de protagonismo na análise de alimentos (LEHOTAY *et al.*, 2010). Tal fato pode ser comprovado inclusive a partir da sua adoção como método oficial por agências internacionais (AOAC INTERNATIONAL, 2007; EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION, 2018). Alia-se a essas características, o seu atendimento aos princípios da química analítica verde (GAŁUSZKA; MIGASZEWSKI; NAMIEŚNIK, 2013; KOEL, 2016) como redução da quantidade de amostras e de volume de reagentes, materiais e consequente geração de

resíduos, bem como as determinações simultâneas e multielementares (PERESTRELO *et al.*, 2019; LEHOTAY; CHEN, 2018). Hoje em dia, a preocupação populacional com questões envolvendo a sustentabilidade é crescente. Em recente pesquisa, foi constatado que 84 e 90 % dos europeus estão preocupados com o impacto dos produtos químicos na sua saúde e no ambiente, nesta ordem (EUROPEAN UNION, 2020).

Baseado em técnicas de extração anteriores, como extração líquido-sólido seguida de extração líquido-líquido e extração em fase sólida, sua concepção inicial previa a análise de agrotóxicos em frutas e vegetais representativos, incluindo aqueles muito polares e básicos, como também os apolares (LEHOTAY; ANASTASSIADES; MAJORS, 2010). Dessa forma, atingidas taxas de recuperação acima de 85 % para grande parte dos analitos, além de satisfatórios limites de detecção (ANASTASSIADES *et al.*, 2003). Todavia, sua versatilidade propiciou a expansão a diversos outros campos (GONZÁLEZ-CURBELO *et al.*, 2015; LEHOTAY, 2011), como a análise de resíduos de medicamentos veterinários (SILVA *et al.*, 2017).

Basicamente, o QuEChERS compreende duas principais etapas. Na primeira, ocorre uma extração líquido/sólido da matriz, mediada por sais ou tampões, com a finalidade de proporcionar a separação de fases, bem com a transferência dos analitos para o solvente. Já a segunda, objetiva uma purificação dispersiva do extrato por meio de uma fase de adsorção sólida (GUIRONNET; WIEST; VULLIET, 2022). Destacamos que quando se trata do desenvolvimento e a otimização de métodos multirresíduos, a escolha do(s) solvente(s) de extração é considerada uma decisão de grande impacto para o seu sucesso (HIEMSTRA; KOK, 2007).

O efeito salting-out empregado no QuEChERS para aprimorar a extração de analitos, nada mais é do que a diminuição da solubilidade de moléculas orgânicas quando submetidas a uma solução aquosa com elevada concentração de sal. Por exemplo, se tais moléculas forem solventes orgânicos solúveis em água, ocorrerá uma separação entre a fase orgânica e a aquosa. Agora, se essas moléculas forem caracterizadas por compostos orgânicos parcialmente solúveis em água, ocorrerá uma redução extrema da solubilidade da substância em água, acarretando precipitação na forma de sólidos ou até mesmo a partição em um solvente orgânico mais vantajoso. Por fim, se essas moléculas forem as proteínas, tal fenômeno levará a uma precipitação (TANG; WENG, 2013).

Após a separação do solvente orgânico por salga, uma porção ainda considerável sua continua na fase aquosa, ou seja, somente uma fração é separada.

Concomitantemente, os solutos orgânicos se dividirão nessas diminutas frações da camada salina, possibilitando uma pré-concentração considerável do soluto. Em acréscimo, a respectiva camada orgânica salgada apresenta elevado teor de água, contribuindo para a extração de compostos polares. Nestas condições otimizadas, analitos polares ou não podem ser enriquecidos/concentrados na camada orgânica salina (TANG; WENG, 2013).

Conforme relatado por Lehotay (2022), juntamente ao desenvolvimento do preparo de amostra QuEChERS, a instrumentação analítica também assumiu protagonismo, ou seja, os GC-MS ficaram financeiramente mais viáveis, sensíveis e menores. Deve-se considerar também a introdução da LC-MS/MS permitindo a análise de um maior número de substâncias conservando a elevada seletividade na detecção. Consequentemente, a partir da disponibilidade desses equipamentos, o preparo de amostra também precisava evoluir para recuperar tanto as substâncias polares quanto aquelas não polares no mesmo procedimento. Este autor ainda relatou que a partir de então a etapa de limpeza poderia ser “apenas o suficiente”, visto que as interferências químicas possivelmente diminuiriam (LEHOTAY, 2022).

3.6 ESPECTROMETRIA DE MASSAS

Em termos mais conceituais, a espectrometria de massas (do inglês, *mass spectrometry*), de acordo com a União Internacional de Química Pura e Aplicada (do inglês, *International Union of Pure and Applied Chemistry – IUPAC*), pode ser definida como “o estudo da matéria através da formação de íons em fase gasosa e sua caracterização pela massa, carga, estrutura ou propriedades físico-químicas, empregando espectrômetros de massas” (MURRAY *et al.*, 2013; VESSECCHI *et al.*, 2011).

Consideramos que tal técnica abriu os horizontes em diversas áreas do conhecimento e nos campos de fronteira, como alimentos (BANDINI; SPISSO, 2022; CAMPANHARO *et al.*, 2023; GATMAITAN *et al.*, 2021; HOFF, 2020; MELO *et al.*, 2022; MONTEIRO *et al.*, 2021, 2022; SPISSO *et al.*, 2022), ambiental (LEBEDEV, 2013; MARINS *et al.*, 2021; DIDONÉ *et al.*, 2021), espacial (CHUMIKOV *et al.*, 2021; JOHNSON *et al.*, 2011; REN *et al.*, 2018); farmacêutica (ANTUNES *et al.*, 2022; LIU *et al.*, 2019; THAKKAR *et al.*, 2023), doping (GARRIDO *et al.*, 2023; OLIVEIRA *et al.*, 2021), forense (CUNHA *et al.*, 2022; FABRIS *et al.*, 2023; HOFFMANN; JACKSON,

2015), médica (KING *et al.*, 2021; SANTAGATA *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2020, 2021), petroquímica (BARROS *et al.*, 2018; COUTINHO *et al.*, 2022; COVAS *et al.*, 2020; FRANÇA *et al.*, 2021; SCHMIDT *et al.*, 2018; WURZLER *et al.*, 2022), dentre outras.

Tal evidência pode ser extraída do elevado número de publicações presentes no banco de dados Scopus, acessado no dia 31 de março de 2023, em busca limitada a manuscritos em inglês incluindo aqueles *no prelo*, apresentando os termos (“*mass*” AND “*spectrometry*” OR “*mass*” AND “*spectroscopy*”), levando em consideração o título, resumo e palavras-chave no intervalo de 1832 a 2023. A partir desses quesitos, foram identificados 767.928 manuscritos, sendo 694.333 desses documentos aqueles relacionados somente à busca por *mass spectrometry* até 2023.

Cabe destacar que apesar de obsoleto o termo “*mass spectroscopy*” (MURRAY *et al.*, 2013), como procuramos realizar uma avaliação histórica, incluímos em nossa busca. Deste total (767,928), o ano de 2022 foi aquele com o mais elevado número de publicações (52.786), seguido dos anos de 2021 (49.777) e 2020 (45.718). Destacamos que até 2010 havia apenas 27.186 artigos publicados. Já os anos com menor número foram os de 1937 e 1945, com apenas 1. Quanto à nacionalidade das publicações, os Estados Unidos são responsáveis por 200.255, na primeira colocação, seguidos pela China (129.643) e Alemanha (72.142). A revista *Analytical Chemistry*, detém o primeiro lugar nesta lista, com 14.076 artigos publicados, seguida do *Journal of Chromatography A*, com 11.118, e *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, com 8.868. No tocante ao Brasil, o país ocupa a 13ª colocação, com 19.555 artigos. Por último, notamos que a maioria dos artigos se concentram nas áreas química; e bioquímica, genética e biologia molecular, com 327.459 e 291.881 artigos, nesta ordem.

A área de ciências agrárias e biológicas foi a quinta maior, com 87.597 artigos. Traçando um panorama histórico, a espectrometria de massas veio da física, enquanto seu descobridor considerado o pai da EM, Thomson, buscava outra resposta. Ele utilizou seu aparelho pela primeira vez para medir e/m dos elétrons em 1897 (diferente do padrão atual MS de m/z). Após dois anos, com a ajuda de Everett, idealizou um instrumento utilizando o campo magnético para determinar feixe de gases ionizados e dessa forma conseguiu mensurar simultaneamente e/m e e^- , calculando indiretamente a massa do elétron. Assim, descobriram que a matéria era formada por partículas carregadas negativamente e posteriormente na massa do elétron (GRIFFITHS, 2008).

Essas descobertas iniciais de Thomson sobre raios catódicos pavimentaram as bases do campo MS. Posteriormente, com a ajuda de Francis Aston, ele construiu o

primeiro espectrômetro de massa capaz de calcular átomos carregados. Tal instrumento utilizou tubos de descarga de gás para gerar íons, perpassados por campos elétricos e magnéticos paralelos. Neste aspecto, os íons foram desviados em trajetórias parabólicas e detectados em uma placa fotográfica (GRIFFTHS, 2008).

Nas três décadas iniciais do século 20, Aston e colegas aperfeiçoaram esse instrumento para melhorar o poder de resolução, de modo a separar e comprovar a existência de isótopos elementares. Todavia, a magnitude dos isótopos para o Projeto Manhattan e a Segunda Guerra Mundial foi o fator que impulsionou o MS como ferramenta útil que é (GRIFFTHS, 2008). Isso porque, para o desenvolvimento da bomba atômica, o U-235 utilizado foi separado por MS. Tal evento propiciou as primeiras aplicações relevantes de MS para moléculas, isto é, possibilitando composições reprodutíveis para hidrocarbonetos refinados críticos, como combustível de aviação além do monômero de butadieno utilizado para borracha sintética (MCLAFFERTY, 2011).

Nesse contexto de descobertas, selecionamos algumas datas importantes, numeradas na Tabela 5.

Tabela 5 – Histórico das descobertas relacionadas a espectrometria de massas

Ano	Descoberta	Cientista	Referência
1897	Estudos da descarga elétrica de gases: Descoberta do elétron	Thomson	THOMSON, 1897
1912	Primeiro espectrômetro de massas	Thomson	HISTORICAL, 1996; THOMSON, 1912; MACCOLL, 1999; SHARMA, 2013; HESS, 1912
1918	Ionização por elétrons (EI)	Dempster	HISTORICAL, 1996; BARTKY; DEMPSTER, 1929; MACCOLL, 1999; SHARMA, 2013; GRIFFTHS, 2008
1946	Espectrômetro de massas por tempo de voo (TOF)	Stephens	HISTORICAL, 1996; STEPHENS, 1946; GRIFFTHS, 2008
1953	Quadrupolo e Armadilha de íons de Paul	Paul e Steinwedel	HISTORICAL, 1996; PAUL; STEINWEDEL, 1956; GRIFFTHS, 2008

Ano	Descoberta	Cientista	Referência
1956	Cromatografia em fase gasosa/espectrometria de massas (CG/MS)	Gohlke e McLafferty	HISTORICAL, 1996; GOHLKE; MCLAFFERTY, 1993
1973	Cromatografia líquida/espectrometria de massas (LC/MS)	McLafferty	HISTORICAL, 1996; MAMYRIN <i>et al.</i> , 1973
1973	Ionização química à pressão atmosférica (APCI)	Evan Horning	HORNING <i>et al.</i> , 1973; CARROLL <i>et al.</i> , 1981
1974	Espectrômetro de massas de ressonância ciclotrônica de íons com transformada de Fourier (FT/ICR/MS)	Comisarow e Marshall	HISTORICAL, 1996
1978	Espectrômetro de massas triplo-quadrupolo	Yost and Enke	GRIFFTHS, 2008
1984	Ionização por eletrospray (ESI)	John Fenn	HISTORICAL, 1996
1987	Dessorção/ionização a laser auxiliada por matriz (MALDI)	Karas, Bachmann, Bahr e Hillenkamp	HISTORICAL, 1996
1989	Ressonância Ciclotrônica de íons por Transformada de Fourier (Íon Trap)	Henry, Williams, Wang, McLafferty, Shabanowitz e Hunt	HISTORICAL, 1996
2005	Armadilha de íons de Kingdon (Orbitrap)	Alexander Makarov	ZUBAREV; MAKAROV, 2013

Além disso, como pode ser visto na Tabela 6, destacamos os prêmios nobel relacionados a essa temática.

Tabela 6 – Histórico dos prêmios nobel relacionados a espectrometria de massas

Ano	Laureado(s)	Tema	Referência
1906 (Prêmio Nobel de Física)	Joseph John Thomson	Condução de eletricidade por gases	THOMAS, 2006; THE NOBEL PRIZE, 1906; THOMSON, 1906

Ano	Laureado(s)	Tema	Referência
1922 (Prêmio Nobel de Química)	Francis William Aston	Estudos de isótopos por meio de um espectrógrafo de massa	THE NOBEL PRIZE, 1922
1989 (Prêmio Nobel de Física) 2002 (Prêmio Nobel de Química)	Wolfgang Paul e Hans G. Dehmelt John B. Fenn	Desenvolvimento da técnica ion trap Desenvolvimento de métodos de ionização branda a pressão atmosférica (ESI) por espectrometria de massas, permitindo a análise de macromoléculas	DEHMELT, 1989; PAUL, 1989 THE NOBEL PRIZE, 2002; FENN, 2002
2002 (Prêmio Nobel de Química)	Koichi Tanaka	Desenvolvimento de métodos de ionização branda (MALDI) por espectrometria de massas, permitindo a análise de macromoléculas	THE NOBEL PRIZE, 2002; TANAKA, 2002

3.7 IONIZAÇÃO POR ELETROSPRAY (ESI)

A ESI foi desenvolvida por John Fenn, no final da década de 80 (YALE, 2005), na Universidade de Yale. Por meio de um aparelho de eletrospray recém-projetado, possibilitou a aquisição de espectros de pequenas moléculas diferentes e a observação de “picos correspondentes a prótons solvatados por várias combinações de metanol e moléculas de água que poderiam variar amplamente, simplesmente ajustando a vazão e/ou temperatura do gás de secagem em contracorrente.” Esse importante conquista possibilitou uma revolução da utilidade da espectrometria de massa (DELLISANTI, 2015). Uma biografia fascinante sobre a carreira desse cientista pode ser lida na publicação de Fenn, 1996.

Desde o início da espectrometria de massas (MS), a ionização foi considerada um paradigma ao se determinar íons. Fato é que somente após a superação desse “calcanhar de Aquiles” houve uma expansão na aplicação da técnica de MS, sobretudo a partir de 1984, com o desenvolvimento da ionização por eletrospray (ESI). Tal método

propicia a formação de íons em fase gasosa por meio de um processo brando, ou seja, é um modo de transferir os íons presentes em uma solução para a fase gasosa na pressão atmosférica para um ambiente de alto vácuo, o que torna possível a análise de substâncias não voláteis e termolábeis (MANISALI; CHEN; SCHNEIDER, 2006), além de tornar menos complexa a interpretação de espectros de massa de misturas (KOURTCHEV *et al.*, 2020). Ao relatarmos que a ESI gera íons de maneira branda/suave, mesmo aplicando um potencial em torno de 4 kV sobre um capilar, queremos expressar que pequena energia residual é retida pelo analito e que de forma geral não há fragmentação depois da ionização. Além disso, interações não covalentes fracas continuam mantidas na fase gasosa (PRZYBYLSKI; GLOCKER, 1996).

Outra conquista importante por meio da ESI é geração de íons em fase gasosa proveniente da análise de macromoléculas (elevada massa molecular), à exemplo das proteínas e ácidos nucleicos. Em razão do múltiplo carregamento, os valores dos íons fragmentos são menores e são contemplados nas faixas de massa dos analisadores de massa (BANERJEE; MAZUMDAR, 2012). Outro diferencial é que esta fonte de íons é mais adequada para análise de substâncias polares ou iônicas, termolábeis (CHIARADIA; COLLINS; JARDIM, 2008; LANÇAS, 2009), sendo compatível com a cromatografia líquida como introdução da amostra (GRAYSON, 2011).

Por estes feitos, Fenn ganhou o Prêmio Nobel em Química em 2002 e, em sua palestra ao receber esse prêmio, fez a analogia “asas de eletrospray a elefantes moleculares” (FENN, 2002). A analogia da ionização por eletrospray (ESI) com a existência de elefante voador deve-se a possibilidade das proteínas ou polímeros “voarem” em decorrência dessa técnica, o que até então era impossível (FENN, 2003).

Por outro lado, deve-se ter em mente que na LC–MS, os compostos da matriz são o principal motivo da redução da eficiência de evaporação, sobretudo em altas concentrações, acarretando um aumento na viscosidade e na tensão superficial das gotículas geradas nas interfaces ESI (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009). Além disso, é reconhecido que no processo ESI, além da formação de moléculas protonadas do analito, pode ocorrer a formação de adutos, por exemplo, moléculas cationizadas ou aquelas carregadas de outras formas (“isotopólogos”) (MILMAN; ZHURKOVICH, 2022).

Em espectrômetros de massas Orbitrap, emprega-se a fonte HESI, que nada mais é do que alteração de uma fonte ESI tradicional utilizando um dispositivo de aquecimento para elevar a temperatura do vaporizador de aquecimento até 600 °C. Dentre os benefícios, está a evaporação mais rápida das gotas, uma vez que utiliza-

se temperaturas mais elevadas na interface capilar do metal. Além disso, ajudam na desagregação dos íons neutros, favorecendo a eficiência de ionização dos analitos (CECH; ENKE, 2001; KOURTCHEV *et al.*, 2020). Embora a volatilidade dos compostos orgânicos seja influenciada por fatores como a estrutura química e a polaridade, o aumento da massa molecular é inversamente proporcional a volatilidade. Dessa forma, temperaturas altas da fonte HESI podem levar a maiores recuperações daqueles compostos maiores menos voláteis nos extratos (KOURTCHEV *et al.*, 2020).

Resumidamente, no ESI-MS uma solução contendo o(s) analito(s) de interesse presente em um capilar é levada a uma vazão baixa ($0,1\text{--}10\ \mu\text{L min}^{-1}$) onde é submetida a um potencial de 2–5 kV, podendo ser positiva ou negativa, definida de acordo com as substâncias de interesse. Portanto, ocorre um processo eletrolítico em que esta tensão proporciona o gradiente de campo elétrico suficiente para formar separação de carga na superfície da solução do analito e, como resultado, essa solução em forma de gota se projeta da ponta do capilar formando o “cone de Taylor”. Fornecendo condição para que o solvente, que é o majoritário da gota, evaporar, as gotas reduzem de tamanho e, por outro lado, a densidade de carga na superfície aumenta até o momento em que a repulsão coulômbica ultrapassa a tensão superficial do solvente (limite de Rayleigh) e se explode. A partir daí, os íons em fase gasosa de maneira branda e carregados positivamente ou negativamente saem do capilar no formato de um spray e são atraídos por um gradiente elétrico à pressão atmosférica em direção à entrada do espectrômetro de massa (BERKEL; KERTESZ, 2007; CANN, 2012; CECH; ENKE, 2001; KEBARLE; KONERMANN *et al.*, 2013; MANISALI; CHEN; SCHNEIDER, 2006; IRIBARNE; THOMSON, 1976; RAYLEIGH, 1882; ROHNER; LIONA; GIRAULT, 2004; WU; OLESCHUK; VERKERK, 2009).

3.8 ANALISADOR DE MASSAS ORBITRAP

Rajski, Gómez-Ramosa e Fernández-Alba (2017) destacam que os espectrômetros de massa atuais baseada em HRMS são definidos por apresentarem uma resolução muito alta, superior a 20.000, além de fornecerem uma elevada precisão de massa, ou seja, maior que 5 ppm, o que possibilita a seleção de janelas estreitas de extração de massa e atingir alta seletividade de detecção (KAUFMANN, 2020),

notadamente maior quando comparada aos equipamentos QqQ operados no modo MRM (KAUFMANN, 2012; KAUFMANN, 2020).

Os resultados fornecidos pela análise de HRMS pode levantar informações adicionais na área de resíduos de medicamentos veterinários. Um exemplo prático é a identificação de um fármaco suspeito que é associado a outro, ou seja, formulações de sulfonamidas com o trimetoprima com o intuito de potencializar sua ação. Além disso, pode realizar uma análise retrospectiva para saber se um resíduo localizado recentemente já estava presente na amostra em um período anterior (KAUFMANN, 2012). Além disso, o HRMS possibilita que o usuário faça a extração de qualquer íon de interesse, além de admitir a detecção de analitos sem a presença previa de substâncias de referência, motivo pelo qual a HRMS tem recebido aceitação nos últimos anos (KAUFMANN, 2020). Destaca-se ainda que a avaliação do padrão isotópico, apesar de ser útil como confirmação adicional, necessita cautela, uma vez que uma baixa correspondência dos padrões isotópicos não necessariamente deve ser vista como conclusiva na detecção de um analito dito como falso negativo, sobretudo aquelas substâncias em baixas concentrações (RAJSKI; GÓMEZ-RAMOSA; FERNÁNDEZ-ALBA, 2017).

De modo geral, o espectrômetro de massas é constituído por três componentes: fonte de íons, analisador de massas e detector. No instrumento Orbitrap as frequências são traduzidas em dados por transformada de Fourier formando o espectro de massas equivalente (BANERJEE; MAZUMDAR, 2012; COVEY; THOMSON; SCHNEIDER, 2009; SCHMIDT, 2015). Na câmara de ionização, onde a fonte de íons é localizada, são formados os íons moleculares que seguem em direção ao analisador de massas por meio de diferentes ópticas iônicas, como por exemplo, os elementos eletromagnéticos/ skimmer, lente de foco e multipolo, que possuem a finalidade de focar o fluxo de íons garantindo sua trajetória regular. Por sua vez, o analisador de massas realiza a classificação e separação dos íons conforme a sua relação massa/carga. Em seguida, são enviados para o detector onde mede-se a sua concentração e os resultados são apresentados como um espectro de massa. Cabe destacar que à exceção da fonte de íons que é mantida à pressão atmosférica, a manipulação dos íons em fase gasosa deve ser em alto vácuo, principalmente nos equipamentos de HRMS, pois tais íons apresentam alta reatividade e no geral são de curta duração. Dessa forma, a óptica iônica, o analisador, bem como o detector são mantidos de 10^{-3} a 10^{-6} pressão torr. Para consecução desse objetivo, torna-se necessária a presença no equipamento de bombas

de difusão de óleo ou bombas turbomoleculares (BANERJEE; MAZUMDAR, 2012; COVEY; THOMSON; SCHNEIDER, 2009).

A designação Orbitrap (marca registrada) é empregada para retratar uma armadilha de Kingdon utilizada em um espectrômetro de massas (VESSECCHI *et al.*, 2011). Tal instrumento foi introduzido por Alexander Makarov em uma conferência da Sociedade Americana de Espectrometria de Massas (do inglês, *American Society for Mass Spectrometry* - ASMS) em 1999, mas apenas como uma curiosidade científica promissora (MAKAROV, 2000; ZUBAREV; MAKAROV, 2013). O termo "Orbitrap" foi empregado por Makarov para descrever um analisador de massas onde os íons aprisionados por um campo eletrostático giram ao redor de um eletrodo no qual passam por oscilações harmônicas em órbita no decorrer do eixo do campo de rotação (BRODBELT, 2009). Alguns anos após, em 2005, este equipamento foi apresentado no mercado como um analisador compacto de alta resolução e exatidão de massas no espectrômetro híbrido LQT Orbitrap (MAKAROV *et al.*, 2006; ZUBAREV; MAKAROV, 2013). Por tal feito, em 2008, Alexander Makarov foi homenageado na 56ª ASMS com um prêmio por sua função na descoberta e desenvolvimento do Orbitrap™ (BRODBELT, 2009).

Deve-se atentar ao fato de que no Orbitrap há uma íntima relação entre a velocidade/taxa de varredura e a resolução espectral. Portanto, ainda que a resolução em massa possa ser aprimorada ampliando o tempo no qual os íons ficam na armadilha, ela acaba sendo limitada em razão do tempo utilizado para ocorrer uma varredura, ou seja, no caso de um longo tempo de varredura, existe a possibilidade de que os analitos do extrato que eluem na coluna cromatográfica não sejam amostrados, uma vez que os picos formados são estreitos (SCHULZE *et al.*, 2020).

O Orbitrap é constituído por um eletrodo externo com o formato de um barril dividido ao meio, que é conservado aterrado, e um eletrodo central no formato de elipsoide, no qual é aplicado uma alta voltagem para o aprisionamento dos íons (MAKAROV, 2000). Seu princípio baseia-se na formação de um campo eletromagnético com potencial quadro-logarítmica de modo a aprisionar os íons que oscilam tanto na direção axial quanto aqueles que orbitam ao redor de um eletrodo central. Dessa forma, uma vez que os íons apresentam carga, estes eletrodos identificam a carga em movimento e é este sinal que é recolhido para a frequência oscilatória que é dependente das suas relações m/z . No caso da análise de varredura, os íons provenientes da faixa de m/z previamente selecionada são injetados no Orbitrap e, dentro deste analisador de

massas, mede-se simultaneamente o movimento oscilatório ao longo do eixo de cada população. Para gerar um espectro de massas, o sinal dessa oscilação pelo tempo é convertido em frequência (que é inversamente proporcional à raiz quadrada da m/z dos íons) por transformada de Fourier, que por sua vez fornece os dados espectrais (BRODBELT, 2009; SAVARYN; TOBY; KELLEHER, 2016; VESSECCHI *et al.*, 2011).

Este analisador de massas é antecedido por um importante dispositivo chamado C-trap, que possuiu a função de acumular/armazenar e “empacotar” em seu interior feixes significativos de íons e, posteriormente, realizar a injeção dos íons (cada m/z) com a velocidade adequada na cela do analisador de massa (KÖSLING *et al.*, 2021; MAKAROV; SCIGELOVA, 2010). Essa população de íons acumulada é controlada automaticamente por meio de uma multiplicadora de elétrons, evento este identificado como ganho automático de íons (do inglês, *Automatic Gain Control* - AGC) (HU *et al.*, 2005). Quando os íons entram no C-trap ocorre perda da sua energia cinética em virtude das colisões em seu interior com o gás inerte nitrogênio (a pressão de ~ 1 mTorr) de forma suave para impedir a fragmentação. Posteriormente, são acumulados na parte central. Em virtude da baixa pressão de gás e do comprimento curto do C-trap, para serem capturados é necessária mais de uma passagem dos íons no sistema (MAKAROV *et al.*, 2006). Após, utilizando alterações de RF, estes íons são focalizados em “pacotes” estreitos, ejetados para dentro do analisador por meio de pulsos e aprisionados ao redor do eletrodo central (HU *et al.*, 2005).

Cabe destacar que a associação de dois analisadores de massas, por exemplo, espectrômetros de massa híbridos quadrupolo-Orbitrap (Q-Orbitrap), oferece vantagens adicionais, já que os íons gerados na fonte num primeiro momento passam pelo quadrupolo (filtro de massas) para serem selecionados. Posteriormente, se direcionam para o C-trap e, nos casos em que os íons fragmentos são programados, vão em direção à célula de dissociação de alta energia de colisão (do inglês, *higher-energy collision dissociation cell* - HCD), sujeitos a energias de colisão pré-determinadas, quando retornam para Ctrap e, finalmente, são injetados no Orbitrap para serem detectados em alta resolução. Dessa forma, o quadrupolo propicia uma elevada performance na seleção do íon precursor, enquanto o Orbitrap oferece uma alta resolução e acurácia de massa (ELIUK; MAKAROV, 2015; KAY; MACNEIL; WANG, 2016).

É importante ressaltar que os fluxos de trabalho AIF, no geral, estão relacionados aos instrumentos UHPLC-HRMS e possuem características desejáveis,

como alta velocidade de aquisição, ampla faixa dinâmica e alta sensibilidade. Por outro lado, este experimento apresenta como desvantagem a aquisição de espectros MS/MS muito complexos, visto que são formados todos os íons precursores presentes na janela m/z previamente definida. Além disso, em tal fluxo de trabalho não é possível estabelecer uma ligação direta de um íon precursor e seus fragmentos (YANG *et al.*, 2023). Algumas revisões muito interessantes relacionadas a instrumentação podem ser lidas nas publicações de Perry, Cooks & Noll (2008) e Arevalo Jr, Ni & Danell (2020), bem como os avanços na análise de resíduos e contaminantes por Orbitrap podem ser conferidos na publicação de Dong *et al.* (2022).

3.9 VALIDAÇÃO QUALITATIVA DE MÉTODOS ANALÍTICOS

De acordo com o Manual de Garantia da Qualidade Analítica – resíduos e contaminantes em alimentos (MAPA, 2011), a validação é definida como um estudo experimental e documentado que tem como finalidade comprovar que o método analítico averiguado atende aos objetivos estabelecidos, garantindo a confiabilidade dos resultados alcançados. Ainda, cabe destacar que a validação de tal método deve ser executada da mesma maneira que será praticada na rotina laboratorial. Por sua vez, a NBR-ISO 9000 (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2000), trata a validação como a comprovação de que os critérios para uma aplicação ou uso foram alcançados, a partir de demonstração de evidência objetiva. Já o Regulamento 2021/808/UE, considera validação como a demonstração, por meio de ensaios e de provas eficazes de que as diretrizes de determinada utilização foram aplicadas seja por meio de um estudo laboratorial ou colaborativo (EUROPEAN COMMISSION, 2021).

Relatadas tais definições, a NBR-ISO 17025 estabelece que é necessário validar métodos normalizados, os desenvolvidos pelo laboratório, bem como aqueles normalizados, porém utilizados para além do seu escopo ou modificados. Para tanto, a validação deve contemplar todas as exigências de uma aplicação ou campo de aplicação, utilizando parâmetros de desempenho, em consonância com o uso pretendido, com as necessidades dos clientes e com os requisitos especificados (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2017).

Por sua vez, os métodos qualitativos podem ser definidos como aqueles que detectam ou identificam uma substância ou um grupo delas segundo suas propriedades

químicas, biológicas ou físicas (EUROPEAN COMMISSION, 2021; US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2019), gerando respostas positivas ou negativas para a presença ou não dos analitos avaliados (US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2019; LEHOTAY; SAPOZHNIKOVA; MOL, 2015). Tais métodos, no geral, associados à simplicidade, tempo e custo analítico reduzido, são de grande importância na rotina dos laboratórios, sobretudo se considerarmos uma alta demanda analítica, seja em número e tipos de matrizes ou em analitos (REIG; TOLDRÁ, 2008), cujo processamento seria inviável por meio dos métodos convencionais (VALCÁRCEL; CÁRDENAS, 2005). Diante desse cenário, os métodos de triagem por espectrometria de massa, por contemplarem essas características, mostraram-se indispensáveis nas análises de rotina dos programas de monitoramento (LÓPEZ *et al.*, 2014; REGUEIRO *et al.*, 2017).

Ressalta-se que os métodos baseados em abordagens qualitativas não são novos (CALLAO; RUISÁNCHEZ, 2018) e que, juntamente com os quantitativos, representam igualmente a análise química, de modo que a problemática da calibração analítica ocorre em ambos na mesma intensidade. Por outro lado, os problemas e avanços na análise qualitativa ainda são pouco discutidos na literatura, em especial, diante de seu desenvolvimento apenas nas últimas décadas, como a cromatografia, eletroforese capilar ou espectrometria de massa, preponderantemente na análise quantitativa. Ainda, menor atenção é dispensada à utilização eficaz dessas ferramentas analíticas na análise qualitativa (KOŚCIELNIAK, 2022). Por outro lado, existe um vento da mudança. Callao & Ruisánchez (2018) relataram que apesar de ainda não serem empregados em tarefas laboratoriais de rotina na mesma intensidade que os métodos quantitativos, a ascensão dos métodos qualitativos propicia cada vez mais interesse, notadamente quanto o seu potencial de triagem.

A validação de métodos quantitativos, além de amplamente discutida em compêndios e pela literatura, é realizada na maioria dos laboratórios, capazes de discernir todas suas características de desempenho (INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA, 2018; EURACHEM, 2016; EUROPEAN COMMISSION, 2021; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2021; INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION, 2005; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019; AOAC INTERNATIONAL, 2016; THOMPSON; ELLISON; WOOD, 2002). Todavia, essa realidade não é a mesma para os métodos químicos qualitativos. Ainda que encontradas iniciativas independentes (EUROPEAN COMMISSION, 2021; EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2021; EURACHEM,

2016; AOAC INTERNATIONAL, 2014; MACARTHUR; HOLST, 2012; LÓPEZ; CALLAO; RUISÁNCHEZ, 2015; TRULLOLS *et al.*, 2004; CARDENAS; VALCARCEL, 2005; LANGTON *et al.*, 2002; ELLISON; FEARN, 2005; GONDIM *et al.*, 2014; AOAC INTERNATIONAL, 2016; FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2019), até o momento, não existe um consenso em relação a terminologia adotada para os métodos qualitativos (CALLAO; RUISÁNCHEZ, 2018) e à luz do nosso conhecimento, não observamos um protocolo harmonizado destinado à análise qualitativa, com parâmetros já consolidados para cada tipo de processo. Nesta hipótese, a utilização dos princípios tradicionais de metrologia não é pertinente (GONDIM *et al.*, 2014). Tal realidade não se restringe à análise de alimentos, podendo ser verificada nos demais campos analíticos, à exemplo das análises toxicológicas e de controle de *doping* (GARRIDO *et al.*, 2022).

Uma estratégia muito atraente é o protocolo de validação intralaboratorial qualitativa, anteriormente desenvolvido e aplicado por Gondim *et al.* (2014) na detecção de resíduos de sulfonamidas em leite cru, mediante um kit comercial e a partir de técnicas de leitura visual e instrumental, considerando as seguintes figuras de mérito: taxas de falsos resultados, taxas de seletividade, sensibilidade e confiabilidade. Tal método também foi aplicado em outras pesquisas da área de alimentos, a saber: Gondim *et al.* (2015), na validação dos métodos qualitativos clássicos relacionados à detecção dos restauradores de densidade amido, cloretos e sacarose em leite cru; Gondim, Junqueira & Souza (2016), na validação interlaboratorial de métodos qualitativos clássicos modificados para detecção de adulterantes em leite: amido, cloreto e sacarose; Miaw *et al.* (2016), ao validar um método por nested PCR para detecção de Roundup Ready soy in soybeans; e Miaw *et al.* (2022), em um método de triagem para a detecção de outras nozes alergênicas em castanhas de caju usando quimiometria e um espectrofotômetro de infravermelho próximo. Entretanto, tanto quanto sabemos tal estratégia ainda não foi aplicada em métodos analíticos cromatográficos acoplados a espectrométricos de massa Q-Exactive™ Orbitrap. Ainda, Callao & Ruisánchez (2018) ressaltam que, enquanto as figuras de mérito sensibilidade e especificidade já são usuais pela comunidade científica, estabilidade, robustez, limites de detecção e região de não confiabilidade ainda demandam de muito trabalho.

3.9.1 Taxas (Resultados falsos resultados, sensibilidade, seletividade e confiabilidade)

Para o cálculo das diferentes taxas, em cada nível de concentração, as taxas de falsos positivos (TFP) (Equação 1), as taxas de falsos negativos (TFN) (Equação 2), assim como as taxas de seletividade (TST) (Equação 3), sensibilidade (TSB) (Equação 4) e confiabilidade (TFC) (Equação 5), são calculadas a partir das tabelas de contingência. Os resultados destes testes são utilizados para determinar as faixas de concentração adequadas por analito, que permitirá a estimativa da região de perda de confiabilidade (RPC) (GONDIM *et al.*, 2014).

$$TFP = \frac{FP}{FP + TN} \quad (\text{Eq. 1})$$

$$TFN = \frac{FN}{FN + TP} \quad (\text{Eq. 2})$$

$$TST = \frac{TN}{TN + FP} \quad (\text{Eq. 3})$$

$$TSB = \frac{TN}{TP + FN} \quad (\text{Eq. 4})$$

$$TFC = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} \times 100 = 100 - FPR - FNR \quad (\text{Eq. 5})$$

A seletividade do método deverá ser avaliada pela alteração na taxa de confiabilidade (TCF) no menor nível de concentração, para o qual tenha sido obtida TCF de 100%, sendo tolerada uma taxa de no mínimo 95 % na presença do potencial interferente (GONDIM *et al.*, 2014).

Sendo: *FP*: quantidade de resultados falso-positivos; *FN*: quantidade de resultados falso-negativos; *TP*: quantidade de resultados verdadeiramente positivos e *TN*: quantidade de resultados verdadeiramente negativos.

3.9.2 Limite de detecção e região de não confiabilidade

Curvas de desempenho (porcentagem de resultados positivos *versus* concentração de resíduos em $\mu\text{g kg}^{-1}$) são plotadas para o estudo da região de perda de confiabilidade e do limite de detecção, empregando modelos não lineares logito e probito,

sendo considerados o perfil não tendencioso do gráfico de resíduos e o coeficiente de determinação como critérios para escolha do modelo. A região de perda de confiabilidade é representada por aquela entre 5 % e 95 % de resultados positivos, ou seja, considerando as probabilidades de erro α e β (EUROPEAN COMMISSION, 2021), sendo o limite de detecção definido como o extremo superior da região de perda de confiabilidade. Os parâmetros região de perda de confiabilidade e limite de detecção considerados satisfatórios quando abaixo do nível regulamentado no Brasil para o analito (GONDIM *et al.*, 2014).

3.9.3 Acordância e concordância

A acordância (ACO) (Equação 6) e concordância (CON) (Equação 7) foram estimadas por análise combinatória para cada nível de concentração estudado e o método foi considerado suficientemente padronizado quando obtidos resultados de acordância maiores ou iguais a 0,8 fora da região de perda de confiabilidade (possibilidade de um falso resultado em cada bateria analítica de 10 replicatas) (GONDIM *et al.*, 2014).

$$ACO = \frac{\{k(k-1) + (n-k)(n-k-1)\}}{n(n-1)} \quad (\text{Eq. 6})$$

$$CON = \frac{2[k(k-nb)] + nb(nb-1) - AAC_m[nb(n-1)]}{n^2b(b-1)} \quad (\text{Eq. 7})$$

Sendo n é o total de resultados obtidos pelo laboratório/bateria analítica e k o número de resultados positivos obtidos pelo laboratório/bateria analítica. Já b é número de laboratórios ou baterias analíticas e ACO a acordância.

Nesta tese iremos abordar as duas figuras de mérito propostas pelo Regulamento 2021/808/UE: seletividade/ especificidade e capacidade de detecção - CC β (EUROPEAN COMMISSION, 2021).

3.9.4 Seletividade/especificidade

A seletividade, que nada mais é do que a propriedade de um método em distinguir determinado analito e demais substâncias estreitamente associadas, foi estimada considerando o amplo escopo que incluiu metabólitos do resíduo de interesse, constituintes intrínsecos da matriz ou outras substâncias potenciais interferentes da amostra, como aquelas que apresentam um efeito inibidor ou potencializador na detecção dos analitos pela metodologia (EUROPEAN COMMISSION, 2021).

3.9.5 Capacidade de detecção de triagem ($CC\beta$)

Para triagem, a capacidade de detecção ou $CC\beta$ é definida como a menor concentração de determinado analito passível de ser detectada em uma amostra, com uma probabilidade de erro β (EUROPEAN COMMISSION, 2021). Já o erro β é entendido como a probabilidade de que uma amostra seja verdadeiramente não conforme, ainda que uma medição compatível seja alcançada (EUROPEAN COMMISSION, 2010). Cabe destacar que a promoção de uma base confiável para essa determinação é obtida a partir de uma taxa de resultados falsos conformes até 5 % (erro β) (EUROPEAN COMMISSION, 2010, 2021). Quanto às substâncias farmacologicamente ativas autorizadas, o $CC\beta$ necessita ser inferior ou igual ao limite regulatório (EUROPEAN COMMISSION, 2010).

3.10 LEVANTAMENTO DOS MÉTODOS MULTICLASSE DESENVOLVIDOS PARA A ANÁLISE DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS EM MÚSCULO BOVINO

Uma minuciosa revisão bibliográfica narrativa foi realizada em dezembro de 2022 na base de dados Web of Science, considerando as publicações em inglês relatadas nos últimos cinco anos (2018-2022). As buscas utilizaram os descritores “multiclass” or “multi-class” or “multiresidue” or “multi-residue” or “simultaneous determination” and “veterinary drugs”, inseridos na busca em tópico (no título, resumo, palavras-chave ou keywords plus).

Identificamos 7.835 artigos de acordo com a metodologia utilizada. Na Tabela 7, apresentamos uma visão geral dos 19 métodos multiclasse desenvolvidos para a análise de resíduos de medicamentos veterinários em músculo bovino, considerando as

publicações em inglês relatadas nos últimos cinco anos (2018-2022), a partir dos termos de pesquisa anteriormente citados, selecionadas a partir do total de artigos localizados.

Tabela 7 – Revisão dos métodos multiclasse para análise de resíduos de medicamentos veterinários em tecido muscular bovino

Número de analitos/ classes	*Tipo de método	Preparo de amostras	Técnica(s); modo de ionização	Validação	Referência
139 (>30 classes)	Confirmatório quantitativo	Protocolo aminoglicosídeos : 10 mM NH ₄ OAc, 0.4 mM EDTA, NaCl 0,5 %, TCA 2 %. Protocolo multiclasse: ACN/H ₂ O (4:1, v/v). Reagente de pareamento iônico (1-heptanossulfonato de sódio)	UHPLC-MS/MS, ESI ^{+/–} , MRM	Protocolos FSIS (LEHOTAY <i>et al.</i> , 2012; LEHOTAY <i>et al.</i> , 2013; SCHNEIDER; LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2012; GEIS-ASTEGGIANTE <i>et al.</i> , 2012; SCHNEIDER; LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2015)	LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2018
68 (21 classes)	Confirmatório quantitativo	Extração sólido-líquido: ACN, TCA 5 % (p/v); hexano/ACN (1/1, v/v); solução de TCA 5 % (p/v):ACN (1:1, v/v). SPE (Oasis HLB, Strata-C18). d-SPE (C18, Supel QuE Z-Sep ⁺)	UHPLC-MS/MS, ESI ^{+/–} , SRM	EUROPEAN UNION, 2002	RIZZETTI <i>et al.</i> , 2018

Número de analitos/ classes	*Tipo de método	Preparo de amostras	Técnica(s); modo de ionização	Validação	Referência
9 (4 classes) ^a	Screening quantitativo		PS-MS, ESI ^{+/-} , SRM	Linearidade e LOD	SU; MA; OUYANG, 2018
60 (12 classes)	Confirmatório quantitativo	ACN/H ₂ O (80:20, v/v). SPE (PRiME HLB)	UHPLC-MS/MS, ESI ^{+/-} , SEM	Linearidade, LOD, LOQ, precisão (repetibilidade e reprodutibilidade) e efeito de matriz	ZHANG <i>et al.</i> , 2018
39 (17 classes)	Confirmatório quantitativo	0.1 mol L ⁻¹ EDTA, ACN, DMSO. d-SPE (EMR-Lipid)	UHPLC-MS/MS, ESI ^{+/-} , MRM	Seletividade, linearidade, recuperação, precisão (reprodutibilidade), LOQ e efeito de matriz	ZHAO <i>et al.</i> , 2018
62 (10 classes)	Confirmatório quantitativo	0.1 mol L ⁻¹ EDTA, ACN/H ₂ O (80:20, v/v), ACN	LC-MS/MS, ESI ⁺ , SRM	EUROPEAN UNION, 2002	GIUSEPPON I <i>et al.</i> , 2019
>140 (22 classes)	Screening quantitativo	Comparação SE (ácido fórmico 0,1 % em ACN), SPE (Phree Phospholipid ou Strata X), dSPE (ácido fórmico 0,1 % em ACN; MgSO ₄ , C18, PSA)	UHPLC-HRMS/MS (Q-Orbitrap); HESI ^{+/-} , Full Scan	EUROPEAN UNION, 2002	PUGAJEVA <i>et al.</i> , 2019

Número de analitos/ classes	*Tipo de método	Preparo de amostras	Técnica(s); modo de ionização	Validação	Referência
52 (14 classes)	Screening quantitativo	SPME: MeOH/H ₂ O (50:50, v/v)	DART-MS/MS	Seletividade, linearidade, LOQ, exatidão e precisão	KHALED; BELINATO; PAWLISZYN, 2020
105 (31 classes)	Screening quantitativo	Coated blade spray (CBS)	TSQ Quantitativa, CBS interface ESI ^{+/-} , SRM	Seletividade, linearidade, LOQ, precisão (repetibilidade) e efeito de matriz	KHALED.; GÓMEZ-RÍOS; PAWLISZYN, 2020
25 (4 classes)	Screening qualitativo		Método de inibição microbiológica (sistema de detecção em placas contendo micropoços)	Especificidade de (taxa de falso positivo e taxa de falso negativo) e LOD	WU <i>et al.</i> , 2020
154 (26 classes) ^c	Screening qualitativo	Protocolo A: QuEChERS tipo ácido. Protocolo B: QuEChERS tipo alcalino. Protocolo C: polímeros molecularmente impressos. Protocolo D: extração líquido-líquido	LC-MS/MS, ESI ^{+/-} , SRM	EUROPEAN COMMISSION, 2010	DESMARCHÉLIER <i>et al.</i> , 2021

Número de analitos/ classes	*Tipo de método	Preparo de amostras	Técnica(s); modo de ionização	Validação	Referência
49 (8 classes) + zearaleno + ocratoxina A) ^b	Confirmatório quantitativo	ACN/EtOAc/ácido acético (49,5:49,5:1, v/v/v). SPE (Oasis HLB)	LC-MS/MS, ESI+/-, MRM	EUROPEAN UNION, 2002; EUROPEAN COMMISSION, 2019	HAJRULAI-MUSLIU <i>et al.</i> , 2021
66 (9 classes)	Screening qualitativo	Tampão McIlvaine-EDTA, solução de rodamina B, ACN. HTpSPE-autoTLC	UHPLC-HRMS/MS (Q-Orbitrap); HESI ⁺ , Full Scan, vDIA	EUROPEAN UNION, 2002	MEHL <i>et al.</i> , 2021
71 (8 classes) + agrotóxicos + contaminantes ambientais	Confirmatório quantitativo	QuEChERS: ACN/H ₂ O; MgSO ₄ anidro/NaCl (4:1, p/p) – mini-cartuchos de SPE)	UHPLC-MS/MS, ESI ^{+/-} , MRM (medicamentos veterinários)	Sensibilidade, linearidade, veracidade, precisão (repetibilidade e reprodutibilidade) e efeito de matriz	MONTEIRO <i>et al.</i> , 2021
155 (21 classes) ^a	Screening quantitativo	Extração sólido líquido: ácido fórmico 0,2 %/ACN/H ₂ O. SPE (PRiME HLB)	UHPLC-HRMS/MS (Q-Orbitrap); HESI ^{+/-} , Full Scan, dd MS ²	Faixa linear, recuperação, LOD e LOQ	ZHAO <i>et al.</i> , 2021
115 (10 classes) ^a	Screening quantitativo	QuEChERS (C18, PSA, EMR e quitosana)	LC-MS/MS, ESI ^{+/-} , MRM	EUROPEAN UNION, 2002	JUNG <i>et al.</i> , 2022

Número de analitos/ classes	*Tipo de método	Preparo de amostras	Técnica(s); modo de ionização	Validação	Referência
90 (>10 classes) ^a	Confirmatório quantitativo	ACN/H ₂ O (4:1, v/v). C18, hexano	LC-MS/MS, ESI ^{+/-} , MRM	FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2014	PARK <i>et al.</i> , 2022
23 (5 classes) ^d	Confirmatório quantitativo	ACN	LC-MS/MS, ESI ^{+/-} , MRM	Seletividade, linearidade, veracidade, precisão (repetibilidade e reprodutibilidade), LOD, LOQ, incerteza e efeito de matriz	TAMIM <i>et al.</i> , 2022
91 (13 classes)	Screening quantitativo	Na ₂ EDTA 0,5 % ou ácido fórmico 1 %; ACN; ACN/H ₂ O (80:20, v/v); dupla extração com ACN (ACN e ACN/H ₂ O); QuEChERS	UPLC-HRMS/MS (Q-TOF), ESI ^{+/-} , All Ion scanning	EUROPEAN UNION, 2002; EUROPEAN COMMISSION, 2021	VARENINA <i>et al.</i> , 2022

^abeef; ^bbovine meat; ^cbeef 14 % fat content; ^dred meat. Abreviação: C18: sílica modificada com grupos octadecil; DART: análise direta em tempo real; d-SPE: extração em fase sólida dispersiva; EMR-Lipid: remoção aprimorada de matrizes - lipídeos; ESI⁺: ionização por eletrospray no modo positivo; ESI⁻: ionização por eletrospray no modo negativo; HESI: ionização por eletrospray com aquecimento; LC-MS/MS: cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas em série; LOD: limite de detecção; LOQ: limite de quantificação; MRM: monitoramento de reações múltiplas; PS-MS: espectrometria de massas ambiente com ionização paper spray; QTOF: espectrômetro de massas do tipo quadrupolo-tempo de voo; QuEChERS: rápido, fácil, econômico, efetivo, robusto, seguro; SE: extração por solvente; SPE: extração em fase sólida; SPME: microextração em fase sólida; SRM: monitoramento de reação selecionada; UHPLC-MS/MS: cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas; UHPLC-Q-Orbitrap: cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas quadrupolo-Orbitrap. *Classificados de acordo com as categorias de métodos estabelecidas pela Tabela 5 do Regulamento (UE) 2021/808 (EUROPEAN COMMISSION, 2021).

A análise de resíduos, a partir da sua finalidade, bem como do número de analitos a serem estudados, divide-se em métodos individuais ou multiresíduos (SHIN *et al.*, 2022). Os métodos multiresíduos ditos como “perfeitos” necessitam estar aptos a detectar qualquer analito exógeno de interesse, ainda que diante de inúmeras substâncias na matriz. Consequentemente, a matriz não deve comprometer a detecção, identificação, confirmação, bem como a quantificação dos analitos, ainda que em baixas concentrações (KAUFMANN, 2020).

Em 2003, o grupo de Anastassiades (ANASTASSIADES *et al.*, 2003) relatou que o primeiro método multiresíduos surgiu em 1963, apontando resultados para cinco pesticidas organoclorados em 11 alimentos não gordurosos, mediante cromatografia gasosa (GC), pelo Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos (EUA), estudo este de autoria de Mills, Onley & Gaither (MILLS; ONLEY; GAITHER, 1963). Desde então, o uso de tais métodos para pesticidas tornou-se pauta recorrente na literatura científica. No tocante aos medicamentos veterinários, Munns *et al.* (1985) descreveram pela primeira vez um método multiresíduos para oito β -lactâmicos em leite utilizando cromatografia líquida (LC) (MUNNS *et al.*, 1985).

Já o primeiro relato sobre método multiresíduo na matriz músculo bovino foi publicado por Wilson *et al.* (1991), contemplando oito benzimidazóis por LC, bem como a confirmação por GC acoplada a espectrometria de massas (MS) (WILSON *et al.*, 1991). Por sua vez, em 1997, Abjean foi o primeiro a desenvolver um método multiclasse de medicamentos veterinários para esta mesma matriz, abrangendo a análise de cloranfenicol, nitrofuranos (n=4) e sulfonamidas (n=3) por cromatografia planar (ABJEAN, 1997). Nitidamente, a partir da década de 90, observamos uma curva ascendente de publicações envolvendo a espectrometria de massas, com o advento da técnica suave de ionização atmosférica por eletrospray (ESI), um divisor de águas e um novo impulso na análise de resíduos, permitindo que a espectrometria de massas saísse daquele universo do CG, com compostos de baixa polaridade, para um universo de moléculas de maior polaridade, de alto peso molecular e que não consideravelmente voláteis (MANISALI; CHEN; SCHNEIDER, 2006).

As análises de rotina de resíduos em alimentos ocorrem principalmente por duas técnicas cromatográficas: a cromatografia líquida e a cromatografia gasosa (LE BIZEC; PINEL; ANTIGNAC, 2009), mas somente as substâncias que não podem ser ionizadas por meio da ionização por eletrospray (ESI) ou pela ionização química à

pressão atmosférica (APCI) são analisadas por GC. Da mesma forma que o LC-MS/MS foi amplamente aceito, houve uma direção de mudança dos métodos por GC-MS para o GC-MS/MS, uma vez que esta última fornece seletividade adicional, em virtude da diminuição dos limites de detecção, bem como da dificuldade com uma limpeza de amostra trabalhosa. Ainda, no geral, a alta polaridade, bem como a elevada massa molecular dos medicamentos veterinários, tornavam necessárias análises com a etapa de derivatização para que fosse compatível com a GC, o que favoreceu e acelerou o emprego da tecnologia LC-MS nessas matrizes complexas (KAUFMANN, 2012).

Por fim, o uso de Orbitrap na análise de medicamentos veterinários (12 antiparasitários e fenilbutazona) em músculo foi identificado a partir de 2011, mediante a publicação de Kaufmann e colaboradores (KAUFMANN *et al.*, 2011). É importante ressaltar que o analisador Orbitrap foi apresentado pela primeira vez em uma conferência da American Society for Mass Spectrometry em 1999 (ZUBAREV; MAKAROV, 2013; MAKAROV, 1999), sendo introduzido comercialmente no ano de 2005 (ZUBAREV; MAKAROV, 2013).

Ainda neste aspecto, Kaufmann *et al.* (2008) relataram que o expressivo desenvolvimento na área de agrotóxicos quanto à aplicação de métodos multirresíduos não atingiu a mesma proporção para a análise de medicamentos veterinários em carnes, principalmente em razão de algumas limitações analíticas. Dentre elas, a falta de volatilidade e estabilidade química da maioria dos fármacos de uso animal que compromete a utilização de GC-MS. Além disso, a extensa faixa de polaridade dos medicamentos representa barreiras para extração e limpeza. Isso porque a extração é comprometida pela forte adsorção ou até mesmo pelas ligações covalentes à matriz.

No mesmo estudo em questão é relatado que o alto teor de proteínas nesta matriz dificulta a sua extração e limpeza, pois as enzimas compartimentadas nas células e liberadas durante o processo de homogeneização podem degradar alguns analitos na extração. Em acréscimo, tais proteínas podem precipitar na etapa de limpeza, como na troca de solvente, por exemplo, e ocasionarem a adsorção de alguns analitos. Por fim, a determinação e confirmação de determinados medicamentos veterinários ocorre em concentração extremamente baixa, de modo a atender aos critérios regulamentados.

Tais autores ainda alegaram que grande parcela dos métodos multirresíduos foi direcionada a matrizes como urina e leite, normalmente analisadas após uma etapa de diluição, cobrindo assim um escopo analítico mais amplo do que aqueles projetados para análise de medicamentos em tecidos (KAUFMANN *et al.*, 2008).

Apesar do cenário descrito, nos últimos quinze anos avanços importantes foram feitos em virtude do desenvolvimento de um preparo de amostras abrangente, separação cromatográfica e instrumentação moderna. Os métodos projetados para classes específicas de medicamentos veterinários foram progressivamente alterados pelos métodos multiclasse aprimorados e simplificados, cuja relação custo-benefício para os programas de monitoramento de resíduos mostra-se muito mais interessante, na medida em que executada a análise simultânea de dezenas de antimicrobianos mediante o controle do maior número de medicamentos, produzindo benefícios não somente para a saúde pública, como também para a gestão laboratorial (CHEN *et al.*, 2016; GIUSEPPONI *et al.*, 2019; QIE *et al.*, 2019; MORETTI *et al.*, 2020; PAOLETTI *et al.*, 2021). Tal iniciativa é destacada por Lehotay & Lightfield (2018), que evidenciaram que o quantitativo de métodos pelos laboratórios do Serviço de Inspeção e Segurança Alimentar (FSIS) do Departamento de Agricultura (USDA) diminuiu, ainda que o escopo de medicamentos monitorados pelo Programa Nacional de Resíduos (NRP) cresça cada vez mais.

Conforme mostrado na Tabela 7, do total de 19 métodos multiclasse publicados para a matriz músculo bovino, observamos que a maioria são quantitativos e 11 utilizam o detector de massas triplo quadrupolo (QqQ) (LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2018; RIZZETTI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018; GIUSEPPONI *et al.*, 2019; DESMARCHELIER *et al.*, 2021; HAJRULAI-MUSLIU *et al.*, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2021; JUNG *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2022; TAMIM *et al.*, 2022). Apenas quatro publicações envolveram procedimentos com a utilização da HRMS, sendo três delas o analisador Orbitrap (PUGAJEVA *et al.*, 2019; MEHL *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2021) e uma por TOF (VARENINA *et al.*, 2022), mas todas essas quatro publicações utilizaram uma abordagem screening.

É evidente que a espectrometria de massas atual, seja por meio do QqQ ou pela HRMS, tem possibilitado a detecção de um número crescente de resíduos (KAUFMANN *et al.*, 2023). A inserção do MS/MS no laboratório analítico forneceu uma seletividade e sensibilidade (relação sinal-ruído) sem precedentes para o controle de resíduos. Desde então, técnicas muito complexas e trabalhosas de processamento de amostras foram simplificadas. Por outro lado, os analistas passaram a considerar como normal e rotineiro buscar/enxergar numa amostra somente aquilo que foi selecionado no instrumento para “ver”. Com o tempo, também constataram que apenas a avaliação de

algumas substâncias conhecidas poderia não refletir a totalidade da amostra (KAUFMANN, 2014).

Já a HRMS pode ser definida como um instrumento MS capaz de fornecer poder de resolução igual ou superior a 10.000 potência nominal de resolução de massa em Largura total na metade do máximo (do inglês, Full Width at Half Maximum – FWHM) para a substância de interesse (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2015). Sabe-se que a média e a alta resolução melhoram a seletividade de modo considerável, além de um ganho de sensibilidade quando comparada aos equipamentos de resolução unitária (STOLKER *et al.*, 2007). Portanto, a LC-HRMS é vista como uma extensão da LC-MS/MS que abre o leque de outras possibilidades, por exemplo, a investigação retrospectiva e a identificação de substâncias inesperadas e desconhecidas por meio de uma única corrida (CARRERES *et al.*, 2022).

Cabe destacar que do total de métodos, apenas Wu *et al.* (2020) utilizaram a abordagem microbiológica e outros três adotaram técnicas não tradicionais na análise de resíduos de medicamentos veterinários em alimentos, ou seja, espectrometria de massas ambiente com ionização *paper spray* (SU; MA; OUYANG, 2018), análise direta em tempo real acoplada à espectrometria de massa em série MS/MS (KHALED; BELINATO; PAWLISZYN, 2020) e TSQ Quantiva (KHALED; GÓMEZ-RÍOS; PAWLISZYN, 2020). Também observamos que a estratégia de validação da União Europeia foi a mais empregada, presente em oito metodologias (RIZZETTI *et al.*, 2018; GIUSEPPONI *et al.*, 2019; PUGAJEVA *et al.*, 2019; DESMARCHELIER *et al.*, 2021; HAJRULAI-MUSLIU *et al.*, 2021; MEHL *et al.*, 2021; JUNG *et al.*, 2022; VARENINA *et al.*, 2022).

Em relação ao preparo de amostras, acetonitrila é o solvente de extração utilizado em 15 procedimentos (LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2018; RIZZETTI *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2018; ZHAO *et al.*, 2018; GIUSEPPONI *et al.*, 2019; PUGAJEVA *et al.*, 2019; DESMARCHELIER *et al.*, 2021; HAJRULAI-MUSLIU *et al.*, 2021; MEHL *et al.*, 2021; MONTEIRO *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2021; JUNG *et al.*, 2022; PARK *et al.*, 2022; TAMIM *et al.*, 2022; VARENINA *et al.*, 2022). Seis autores publicaram métodos com um escopo mais extenso com resultados satisfatórios acima de 100 analitos (LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2018; PUGAJEVA *et al.*, 2019; KHALED; GÓMEZ-RÍOS; PAWLISZYN, 2020; DESMARCHELIER *et al.*, 2021; ZHAO *et al.*, 2021; JUNG *et al.*, 2022). Somente dois métodos químicos de *screening* desenvolvidos por Lehotay & Lightfield (2018) e Desmarchelier *et al.* (2021) contemplaram os antimicrobianos aminoglicosídeos no

escopo analítico. Destacamos que, para essa conquista, tais autores utilizaram diferentes protocolos de extração para análise simultânea, o que culminou em procedimentos mais trabalhosos que os demais. Nesta análise também verificamos outros procedimentos de preparo de amostras: reagente de pareamento iônico (LEHOTAY; LIGHTFIELD, 2018), microextração em fase sólida (KHALED; BELINATO; PAWLISZYN, 2020), coated blade spray (KHALED; GÓMEZ-RÍOS; PAWLISZYN, 2020) e HTpSPE-autoTLC (MEHL *et al.*, 2021). Não podemos ignorar a inexistência de uma técnica universal que possibilite a preparação adequada de todas as modalidades de amostra, uma vez que tal ato está vinculado à matriz, à natureza dos analitos e ao seu modo de medição final (ARMENTA; GARRIGUES, GUARDIA, 2015).

Ressaltamos que, apesar de eficientemente adotada por Rizzetti *et al.*, (2018), Zhang *et al.*, (2018), Pugajeva *et al.*, (2019), Hajrulai-Musliu *et al.*, (2021) e Zhao *et al.*, (2021) a utilização de cartuchos de extração em fase sólida (SPE) na análise de músculo bovino, pautada em sorventes mediante interações de fase reversa (PETERS *et al.*, 2009), optamos por não seguir o mesmo caminho. Ao invés, adotamos nesta tese um único procedimento de extração e método de limpeza/concentração de amostras. Conforme relatado por Arsand *et al.* (2016), na maioria dos estudos envolvendo resíduos em alimentos de origem animal, a técnica SPE é demorada e gera um alto custo para fins de rotina, principalmente aos considerarmos os laboratórios de países em desenvolvimento. Além disso, tal abordagem não atinge boas recuperações para analitos polares (PETERS *et al.*, 2009).

3.11 MONITORAMENTO DE RESÍDUOS DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

3.11.1 Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes

Em razão da função precípua estatal de garantia e promoção da saúde, do bem-estar e da produção de bens e serviços, bem como do notório crescimento da demanda mundial por alimentos, acompanhada do expressivo potencial brasileiro no fornecimento de *commodities*, especialmente aquelas oriundas da pecuária, setor protagonizado pela produção de carnes (MAURICIO; LINS; ALVARENGA, 2009; LINS; CONCEIÇÃO; MAURICIO, 2012; FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021), nota-se um constante desafio do Estado quanto a garantia da segurança e qualidade dos alimentos, seja para sua população ou para os demais atores inseridos no comércio

internacional (BRASIL, 1999b; FREITAS; BARBOSA; RAMOS, 2014). Ainda que o papel inicial de garantia da segurança dos alimentos seja das entidades comerciais, responsáveis pela sua produção e comercialização, cabe ao poder público o controle de resíduos e contaminantes de modo a garantir a saúde do consumidor e justiça no comércio de alimentos (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2009).

Partindo dessa premissa, constata-se que o ponto central de qualquer programa voltado à segurança dos alimentos é o monitoramento de resíduos e contaminantes (MAURICIO; LINS; ALVARENGA, 2009), os quais devem respeitar os limites estipulados pela legislação pertinente aqueles alimentos de origem animal (MAURICIO; LINS; ALVARENGA, 2009; LINS; CONCEIÇÃO; MAURICIO, 2012). Além disso, tal prática possibilita o alcance a dados sobre o uso de medicamentos veterinários em conformidade com a sua bula ou até mesmo sobre o uso *off-label* em determinado país (MOHSINA *et al.*, 2016). Por isso, o monitoramento de resíduos e contaminantes pode ser considerado importante emento na abertura e expansão de mercados.

3.11.2 Brasil - Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes

O tópico acima nos inspirou a investigar diferentes programas de monitoramento acreditamos que nenhuma revisão tão abrangente foi publicada ainda. Do ponto de vista do contexto histórico, no Brasil, os resíduos de medicamentos veterinários são averiguados por meio de um programa nacional de controle há mais de 40 anos. O primeiro programa para tanto foi instituído pelo Ministério da Agricultura e intitulado como Programa Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Carnes (PNCRBC) mediante a Portaria nº 86 de 1979 (BRASIL, 1979). Após várias adequações nos anos seguintes, essa Portaria foi revogada pela de nº 51 de 06 de maio de 1986 (BRASIL, 1986), a qual instituiu o Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal (PNCRB), que por sua vez, foi novamente modificada pela Portaria nº 527 de 1995 (BRASIL, 1995). Por último, a principal base legal para o programa atualmente aplicado no país é a Instrução Normativa nº 42 de 1999 (em processo de revisão), que renomeou o programa para Plano Nacional de Controle de Resíduos em Produtos de Origem Animal (PNCR) (BRASIL, 1999b), cuja execução foi iniciada em 2000. A partir de 2007, tal plano federal de inspeção e fiscalização de alimentos passou a ser identificado como Plano Nacional de Controle de Resíduos e

Contaminantes (PNCRC/Animal). Cabe destacar que seus princípios são norteados pelas recomendações do *Codex Alimentarius*, contidas no CAC/GL 71-2009, aplicadas às todos os seus países signatários (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2009).

É importante destacar que as ações previstas nesse programa objetivam o conhecimento sobre o nível de exposição humana aos resíduos danosos a sua saúde por meio dos alimentos de origem animal, contribuindo, assim, para com as políticas fiscalizatórias sanitárias e de saúde animal, seja ao inviabilizar o comércio de produtos naqueles estabelecimentos em que infringidos os limites regulamentados ou, principalmente, ao coibir a utilização de fármacos veterinários não permitidos no Brasil (BRASIL, 1999b). Ademais, estas ações também propiciam o atendimento pela política sanitária nacional às exigências internacionais de alimentos, preconizadas pela Organização Mundial do Comércio (OMC), além de outros órgãos auxiliares (FAO, OMSA e OMS) (BRASIL, 1999b).

Várias unidades da Secretaria de Defesa Agropecuária (SDA) do MAPA participam do planejamento e execução do PNCRC/Animal, em especial, o Departamento de Inspeção de Produtos de Origem Animal (DIPOA), do Departamento de Fiscalização de Insumos Pecuários (DFIP), que gerencia referido programa. A Coordenação Geral de Apoio Laboratorial (CGAL) recebe e organiza as demandas do DIPOA e, posteriormente, as encaminha para os Laboratórios Federais de Defesa Agropecuária (LFDAs) laboratórios estes que executam as análises, sejam elas de rotina ou exploratórias (BRASIL, 2023).

O PNCRC/Animal é dividido em quatro subprogramas quais sejam: o de Monitoramento, o de Investigação, o Exploratório e o de Controle de Produtos Importados (BRASIL, 1999b). O intuito do primeiro (de monitoramento) é fornecer, ao longo dos anos, dados sobre a frequência, níveis e distribuição dos resíduos no país. A maioria das amostras coletadas do PNCRC/Animal são de monitoramento, representando, portanto, o carro chefe do PNCRC, cuja presença de analitos permitidos é realizada por amostragem estatística aleatória, em frequência anual, e na cadeia agro-alimentar. Já para aqueles proibidos, a aleatoriedade da amostra é mantida, em base anual ou sazonal, de acordo com a categoria de produto animal e do resíduo avaliado. Vale dizer que inexistente a apreensão de carcaças/produtos de origem animal, pois o objetivo precípua é o seu monitoramento, e não sua retenção. Além disso, o escopo

analítico é definido com base no risco potencial e na compatibilidade dos métodos existentes ao monitoramento proposto (BRASIL, 1999b).

Em outras palavras, o subprograma de monitoramento consiste na prevenção de resíduos ainda na fazenda, com o intuito de impedir níveis de resíduos de medicamentos acima do permitido nestes alimentos. Portanto, a inserção de um analito nos programas de monitoramento decorre de diversos motivos, como a potencialidade de gerar resíduos com toxicidade capaz de impactar na saúde do consumidor, no seu poder aquisitivo, hábitos alimentares, nos meios de produção da carne, bem como na poluição ambiental (BRASIL, 1999b). Além disso, outro ponto que influencia o controle de um resíduo é nexos causal entre o uso inadequado de medicamentos veterinários e a produção de resíduos. Embora tal situação possa ser evitada mediante a correta execução das práticas agrícolas e pecuárias, principalmente quanto à utilização dos fármacos veterinários, seguindo a sua indicação, dose, administração, carência e descarte de embalagens, dentre outras, a existência de métodos analíticos adequados e seguros contribui para a identificação de possíveis violações, que poderiam repercutir nas relações comerciais internacionais, proporcionando a restrição das exportações de produtos oriundos de animais (BRASIL, 1999b).

Cabe destacar que, até o ano de 2019 o planejamento das atividades com o escopo analítico atualizado e seus respectivos limites para cada matriz era publicado pela Secretaria de Defesa Agropecuária na forma de Instrução Normativa no Diário Oficial da União (DOU). Atualmente, esta programação é publicada no início de cada ano para os AFFAs e para os setores que irão realizar as coletas das amostras. E no primeiro semestre do ano seguinte, são disponibilizados os resultados na página oficial do MAPA (BRASIL, 2023).

Diante da detecção de uma violação de resíduo para o lote amostrado, como o não cumprimento do período de carência, por exemplo, são necessárias ações regulatórias, momento em que iniciado o Subprograma de Investigação pelo Serviço de Fiscalização de Insumos Pecuários, com a identificação do estabelecimento/propriedade de origem do animal, com a posterior visita pelo órgão responsável para aconselhamento sobre as Boas Práticas Agropecuárias e coleta de amostras em duplicata (BRASIL, 1999b). Na hipótese de medicamento veterinário, a responsabilidade para tanto cabe ao Departamento de Saúde Animal e Insumos Pecuários – DSA, de acordo como o Decreto nº 5.053 de 2004 (BRASIL, 2004). No entanto, quando decorre de um produto veterinário

introduzido mediante alimentação animal (IFAs via ração animal), tal atribuição é do DIPOA, conforme Decreto nº 6.296 de 2007 (BRASIL, 2007).

Ato contínuo, efetuada uma nova análise, com posterior resultado negativo, nenhuma ação é adotada. Caso contrário, confirmada a violação dos limites máximos, o proprietário é notificado pela Inspeção Federal e da Defesa Animal, com a sanção de impedimento de comercialização. Após, novas análises serão realizadas, com a devida retenção dos produtos, até que os resultados indiquem a conformidade das amostras com o limite fixado. Tal situação deve perdurar em cinco lotes consecutivos, os quais devem expressar resultados conformes (BRASIL, 1999b).

Quando detectadas substâncias proibidas, ocorre a pronta notificação do proprietário, a coleta de amostras em duplicata e, após, a análise das amostras. Caso o resultado seja positivo, é cabível recurso por meio da contraprova, caso protocolado dentro do prazo de 15 dias contados da notificação. Confirmada a utilização destas substâncias, há a previsão legal de sanções oriundas de Sindicância da Polícia Federal, bem como a interdição da propriedade por seis meses para bovinos e por 60 dias para aves e suínos (BRASIL, 1999b).

Por sua vez, o Subprograma de Investigação busca a verificação e o controle daqueles produtos possivelmente violados (não conformes), a partir das informações alcançadas no Subprograma de Monitoramento. Nesta hipótese, a amostragem é tendenciosa e direcionada pelo serviço oficial, isto é, voltada ao estabelecimento em que foi identificada a violação, investigando a extrapolação dos limites máximos de resíduos (LMRs) ou uso de substâncias proibidas no país, o que denota a sua essencialidade, baseada no artigo 495 do RIISPOA. Este dispositivo preceitua que, na hipótese de evidência ou suspeita de risco à saúde pública decorrente de produto de origem animal, o MAPA deverá adotar medidas cautelares, isoladas ou cumulativamente (BRASIL, 2020). Neste caso, é exigida a retenção das carcaças/produtos até o laudo laboratorial (BRASIL, 1999b). Quanto ao tema, a Portaria nº 396, de 23 de novembro de 2009 (em processo de revisão), estabelece a quantidade mínima de lotes monitorados no subprograma de investigação, qual seja, no mínimo de cinco, além de fixar os requisitos para coleta da amostra no local de origem da violação, recolhida pelo Subprograma de Monitoramento (BRASIL, 2009). Por exemplo, em animais de abate, o órgão estadual de saúde animal realizará a marcação do Guia de Trânsito Animal (GTA) com a sigla PNCRC, de maneira que ao ser enviado para o frigorífico, o SIF será informado sobre a necessidade de retenção da referida carcaça e coleta da amostra devida.

Diante de tais fatos, percebemos que embora a investigação esteja voltada ao laudo laboratorial, existem outras vertentes a serem exploradas. A realização de inúmeras análises não se mostrará satisfatória caso não seja acompanhada de um reforço das Boas Práticas Agropecuárias na produção primária. Portanto, é essencial a revisão da legislação para que um plano de ação destinado à efetiva atuação do produtor seja adotado, bem como a aplicação de penalidades financeiramente significativas.

O subprograma exploratório possui contornos específicos, uma vez que variados são os seus objetos de análise e as situações que as motivam. Seu escopo não está reduzido à promoção de ações regulatórias ou ao subprograma de investigação, pelo contrário, suas demandas normalmente são oriundas de outras instituições, para a avaliação de resíduos sem limites máximos estabelecidos. Em razão dessas especificidades, sua amostragem pode ser aleatória ou direcionada a um objetivo determinado, como a aferição dos maiores índices de resíduos de certa substância (BRASIL, 1999b). Ainda, tais resultados podem propiciar alterações no monitoramento, evidenciando novas tendências, por exemplo, bem como nos testes de vigilância e fiscalização (KIM *et al.*, 2013).

Por último, o subprograma de controle de produtos importados monitora a qualidade química em alimentos advindos de outros países, verificando, assim, não somente a efetividade dos programas de monitoramento dos países exportadores, mas também a sua adequabilidade aos padrões praticados quanto aos produtos nacionais (BRASIL, 1999b). Este subprograma encontra-se relacionado a Vigilância Agropecuária Internacional – Vigiagro/MAPA. Os produtos de origem animal são divididos em cinco grupos: carnes e derivados; leite e derivados; ovos e derivados; mel, produtos de abelhas e estocagem; e pescados e derivados. Destes, ao nosso conhecimento, o pescado é aquele que exige mais atenção do referido subprograma, por ser ainda incipiente no Brasil.

O Manual de Coleta de amostras do PNCRC Animal/MAPA (BRASIL, 2011a), tem como objetivo padronizar tal procedimento, prevendo a documentação de cada amostra, para assegurar sua correta custódia, integridade e qualidade até a chegada para as análises pelos laboratórios. Estas amostras são coletadas na produção primária por agentes públicos do MAPA, quais sejam: auditores fiscais federais agropecuários (AFFAs); agentes de atividades agropecuárias (AAA); e agentes de inspeção sanitária e industrial de produtos de origem animal (AISIPOA). Um pré-requisito deste processo é a rastreabilidade do produtor, isto é, um elo com a propriedade rural que permita a

identificação da **matéria-prima** afetada por eventual prática agropecuária inadequada. Animais abatidos e vivos ou derivados industrializados e/ou beneficiados para o consumo humano são coletados nas linhas de abate dos estabelecimentos controlados pelo Serviço de Inspeção Federal (SIF). Já o leite, das propriedades produtoras e dos caminhões de transporte. Por último, ovos e mel são provenientes das unidades de beneficiamento. Reafirmamos que estas unidades são sorteadas de forma aleatória (BRASIL, 1999b; MAURICIO; LINS; ALVARENGA, 2009; BRASIL, 2011a).

Dessa maneira, todo estabelecimento com o SIF poderá ser sorteado para a análise de resíduos e contaminantes. De acordo com o mais recente Anuário dos Programas de Controle de Alimentos de Origem Animal do DIPOA, datado de maio de 2022, o número de estabelecimentos registrados no SIF nas áreas de carne (n = 842), leite (n = 1245), mel (n = 236), ovos (n = 491), pescado (n = 281) ou estocagem (n = 164) é de 3.144. Já 253 é o montante de estabelecimentos na área de produtos não comestíveis. Ainda que presentes em todo o território brasileiro, em torno de 75 % dos estabelecimentos registrados estão concentrados nos municípios das regiões Sul (Paraná - 332; Rio Grande do Sul - 278; e Santa Catarina - 261) e Sudeste do país (Minas Gerais - 732; São Paulo - 669; Espírito Santo - 106; e Rio de Janeiro - 74). Cabe ressaltar que o número de estabelecimentos por área de atuação (3.279) é superior ao total registrados (3.144), pois alguns estabelecimentos podem ser registrados em mais de uma área de atuação (BRASIL, 2022).

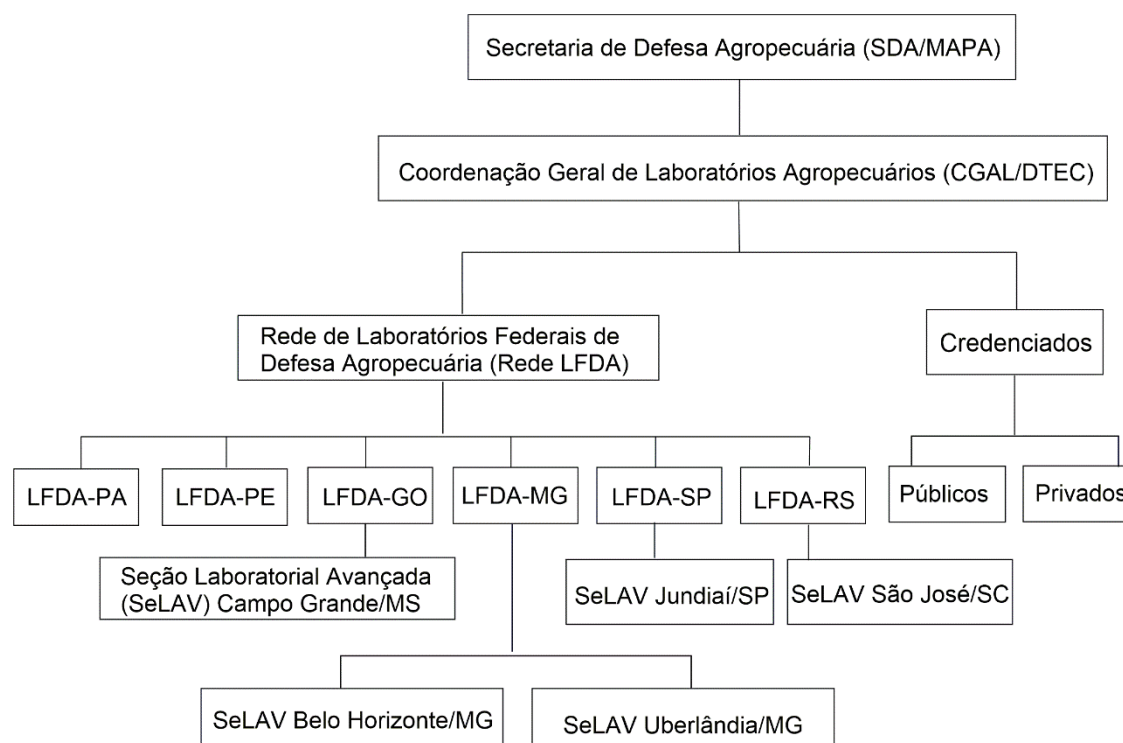
Apesar da coleta das amostras ser dirigida aos estabelecimentos com inspeção federal (SIF) sujeitos a exportação, o que já atinge uma alta representatividade da produção nacional, acreditamos que seria interessante, num futuro próximo, a realização do monitoramento para além deste universo, com o objetivo de garantir visão mais realística do cenário brasileiro e uma oportunidade de refinamento do programa. Para tanto, as amostras também seriam coletadas pelos serviços de inspeção municipal (SIM), estaduais (SIE), e, ainda, por consórcios, pois nos abatedouros municipais e estaduais, embora seja obrigatória a presença do veterinário na inspeção, a avaliação de resíduos ainda não é exigida.

Vale destacar que a amostragem do PNCRC relacionada aos Subprogramas de Monitoramento e Exploratório é baseada na metodologia estatística representativa recomendada pelo *Codex Alimentarius* (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 1993, 2009) pautada numa análise de estatística de população, número de violações do LMR e níveis de confiança. A adoção destes critérios assegura ao MAPA um nível de 95

% de confiança, isto é, ao menos uma amostra violada é detectada caso o nível de violação seja igual ou superior a 0,5 % na população amostrada, revelando a fiel incidência de resíduos nestas populações (BRASIL, 1999b).

Atualmente, no Brasil, existem seis laboratórios federais de Defesa Agropecuária: LFDA-PA, situado em Belém; LFDA-PE, em Recife; LFDA-GO, em Goiânia; LFDA-MG, em Pedro Leopoldo; LFDA-SP, em Campinas e LFDA-RS, em Porto Alegre. Sua localização contempla as cinco regiões geográficas do país (norte, nordeste, centro-oeste, sudeste e sul) e sua responsabilidade engloba a consecução da frente estratégica na análise de resíduos e contaminantes. Ainda, existem cinco seções laboratoriais avançadas (SeLAV): em Campo Grande-MS, Belo Horizonte-MG, Uberlândia-MG, Jundiaí-SP e São José-SC, que atuam como apoio dos LFDAs (LINS; CONCEIÇÃO; MAURICIO, 2012; BRASIL, 2016) (Figura 1). Quanto às análises do PNCRC animal, apenas o LFDA-PE não participa dessas atividades. Já as análises de medicamentos veterinários são executadas pelos LFDA-MG, LFDA-SP e LFDA-RS.

Figura 1 – Estrutura organizacional da Rede LFDA



De acordo com o art. 1º, caput e itens II, da Portaria nº 104 de 2006 (BRASIL, 2006), os Laboratórios Nacionais Agropecuários são unidades descentralizadas do

MAPA, competentes por promover o suporte laboratorial aos programas e ações, em especial, a realização de estudos, ensaios, análises fiscais, periciais, de monitoramento, de diagnóstico, bem como o desenvolvimento e atualização de metodologias.

Neste aspecto, as análises das substâncias químicas de uso autorizado, executadas nestes laboratórios, obedecem o escopo e os Limites Máximos Permitidos, estabelecidos pelo Ministério da Saúde no Brasil, por meio da Anvisa (BRASIL, 1999a,b) na Instrução Normativa nº 162 de 2022 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022a). Já as substâncias de uso proibido ou não autorizado, enquanto não determinado um limite máximo, é definido um limite mínimo de desempenho requerido (LMDR) ou limite mínimo de performance requerida (LMPR), os quais não se relacionam à concentração obtida mediante dados toxicológicos, mas com a quantidade mínima para a detecção e confirmação de um analito na amostra (EUROPEAN COMMISSION, 2021; FREITAS; BARBOSA; RAMOS, 2014).

A RDC nº 730 de 2022, em seu Art. 23 estabelece a necessidade de adoção de uma metodologia analítica validada pelos laboratórios que efetuam a análise de resíduos de produtos de uso veterinário em alimentos (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022b). Sendo assim, a validação de métodos analíticos na área de resíduos e contaminantes nestes laboratórios oficiais segue o Manual de Garantia da Qualidade Analítica (BRASIL, 2011b), que está em conformidade com os critérios para a validação de métodos de análise a partir de padrões técnica e metrologicamente aceitos internacionalmente. Necessita ainda, preferencialmente, serem acreditados junto à Coordenação Geral de Acreditação do Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia (INMETRO), signatário do *International Laboratory Accreditation Cooperation* no Brasil. Tal regramento possibilita a garantia da rastreabilidade metrológica, além da validade dos resultados emitidos, e discorre também sobre variados assuntos, tais como: recebimento, armazenamento e preparo de amostras no laboratório; parâmetros e critérios de aceitação de desempenho dos procedimentos analíticos; estudos de estabilidade, dentre outros. Sua elaboração foi pautada na Diretiva 2002/657/CE (EUROPEAN UNION, 2002), a qual foi recentemente atualizada pelo Regulamento 2021/808/CE (EUROPEAN COMMISSION, 2021). Por isso, acreditamos que, em breve, este manual será aprimorado e atualizado para atender a legislação mais moderna aplicada na União Europeia.

Todas as atividades de análise de rotina, bem como o desenvolvimento e validação de métodos analíticos, são executados em conformidade com os critérios do

INMETRO e da ISO/IEC 17025. Esta qualificação, reconhecida globalmente, proporciona padrões ao sistema de gerenciamento de qualidade analítica destes laboratórios (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS, 2017; MAURICIO; LINS; ALVARENGA, 2009). Destacamos que estas unidades foram criadas pelo Decreto nº 5.351 de 2005 e nomeadas como laboratórios oficiais a partir do Decreto nº 5.741 de 2006 (BRASIL, 2005a, 2006a).

O primeiro passo para que uma pesquisa dessa magnitude fosse realizada foi dado em 2017, quando Paula, ao avaliar e discutir os avanços que foram realizados nos programas nacionais de monitoramento, observou que ao longo das décadas o governo brasileiro tem feito um esforço regulatório permanente para proporcionar um monitoramento extensivo, com o aumento do leque de conhecimento sobre em número de analitos ou matrizes, para que possamos ostentar um nível muito alto de segurança dos alimentos perante o mundo. Não há dúvida de a aquisição de infraestrutura e tecnologia moderna em química analítica pela rede laboratorial do MAPA (LFDAs), aliada à formação de analistas altamente treinados, além do consequente desenvolvimento de métodos analíticos para atender às exigências dos consumidores e fortalecer a confiança nas *commodities* brasileiras são exemplos desses esforços e progressos. Todavia, ao analisar lacunas da atual inspeção dos alimentos de origem animal, naquele estudo minucioso, foi constatada a existência de princípios ativos registrados no país, mas que ainda não são monitorados pelo PNCRC. Essa análise apresentada no seu mestrado continua válida e as descobertas adquiridas ajudaram no planejamento deste doutorado.

A heterogeneidade da pecuária no cenário mundial exige o desenvolvimento para cada cenário, diante da diversidade de regulamentações de medicamentos veterinários). Há ainda a possibilidade de resíduos desses princípios ativos comercializados também estejam presentes em alimentos, o que deve ser considerado e utilizado como potenciais alvos analíticos. Dessa maneira, as tecnologias desenvolvidas podem auxiliar não somente o agronegócio, como também ocasionar uma melhoria da fiscalização.

Por todas essas razões, continuando com nossas pesquisas focadas na segurança dos alimentos e no cumprimento do LMR naqueles de origem animal, a relevância deste estudo de doutorado está na incessante busca dos governos e analistas de alimentos por uma inspeção brasileira dos referidos produtos de origem animal mais inovadora, em particular ao considerarmos os graves impactos dos resíduos desses medicamentos.

De forma geral, quando avaliamos a evolução do PNCRC animal em termos de número de substâncias diferentes que foram monitoradas no período de 2002 a 2021 (BRASIL, 2003, BRASIL, 2020a), observamos uma clara atualização da lista de substâncias e tendência crescente do número de análises. Naquele ano foram analisados 49 analitos em carnes de diferentes matrizes (fígado, gordura, músculo, tireoide, rim e urina), leite e pescado, incluindo drogas anabólicas hormonais, betagonistas, antimicrobianos, tireostáticos, contaminantes inorgânicos, antiparasitários e organoclorados. Já em 2021, foram 476 substâncias distintas avaliadas em carnes (fígado, gordura, músculo, rim ou urina), pescados, ovos, leite e mel: anticoccidianos, antimicrobianos, antiparasitários, anti-inflamatórios não hormonais, anti-inflamatórios esteroidais, sedativos, substâncias de ação anabolizante, beta agonistas, corantes, contaminantes inorgânicos, micotoxinas, organoclorados, PCBs, dioxinas, furanos, organofosforados, piretróides, pirazóis, carbamatos, benzimidazóis, neonicotinóides e compostos halogenados.

A análise de resíduos e contaminantes é uma frente estratégica dos LFDA (LINS; CONCEIÇÃO; MAURICIO, 2012) tanto para o mercado interno quanto para o externo da agropecuária. Em 2019, foram analisadas 11.621 amostras provenientes de diferentes cadeias produtivas de alimentos de origem animal (aves de corte, bovino, suínos, equina, coelho, ovino, camarão de cultivo, pescado de captura, pescado de cultivo, crustáceo/molusco, leite, mel e ovos). Desse montante, apenas 33 amostras, ou seja, 0,28 % foram não conformes. Das 3.358 amostras analisadas para bovinos, 0,30 % de amostras mostraram-se não conformes, montante este dividido em 3,38 % para abamectina, doramectina, eprinomectina, fipronil, ivermectina, monensina, moxidectina e sisapronil; 0,66 % para cimaterol, clenbuterol, ractopamina, salbutamol e zilpaterol; e 0,49 % para arsênio, cádmio e chumbo). Já em 2020, foram analisadas 9.827 amostras (aves de corte, bovino, suíno, equina, camarão de cultivo, pescado de captura, pescado de cultivo, leite, mel e ovos), com apenas 21 não conformes (0,21 %). Das 3.352 amostras analisadas para bovinos, 0,21 % eram não conformes, número este formado por 0,49 % para abamectina, doramectina, eprinomectina, fipronil, ivermectina, monensina, moxidectina e sisapronil; 1,67 % para cimaterol, clenbuterol, ractopamina, salbutamol e zilpaterol; e e 1,20 % para arsênio, cádmio e chumbo (BRASIL, 2020).

Em 2021, das 12.336 amostras provenientes das mesmas cadeias produtivas de 2020, 38 estavam não conformes (0,31 %). De 3.793 amostras analisadas para bovinos, 0,26 % estavam não conformes, com 1,27 % para abamectina, doramectina,

eprinomectina, fipronil, fipronil sulfona, ivermectina, monensina, moxidectina, sisapronil e soma de fipronil e fipronil sulfona; 0,66 % para cimaterol, clenbuterol, ractopamina, salbutamol e zilpaterol; e 1,02 % para arsênio, cádmio e chumbo (BRASIL, 2019, 2020a; 2021). Especificamente quanto à matriz bovina, nestes três anos consecutivos foram avaliados músculo, fígado, rim, gordura e urina (BRASIL, 2021).

Tais resultados, isto é, taxa de amostras não conformes inferiores a 1 %, também são observados em programas de monitoramento da União Europeia (EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY, 2022) e dos EUA (FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE, 2022b). Ainda assim, persiste a situação preocupante relacionada à amplificação da resistência antimicrobiana. Isso porque, embora pequeno o número de amostras não conformes, demonstrando a aplicação de práticas adequadas de manejo, persevera a possibilidade de um número considerável de medicamentos veterinários detectados abaixo dos limites regulamentados, situação não publicada nos resultados do PNCRC. Dessa maneira, ainda que as amostras estejam em conformidade, a responsabilidade dos produtores destes alimentos continua prejudicada, já que antimicrobianos administrados, inclusive em níveis subterapêuticos como aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho, propiciarão mecanismos de resistência nos animais tratados (DESMARCHELIER *et al.*, 2022).

Apesar do histórico de não conformidade ser considerado muito baixo para as substâncias autorizadas e proibidas de diferentes classes avaliadas (anticoccidianos, antimicrobianos, antiparasitários, anti-inflamatórios não hormonais, anti-inflamatórios esteroidais, sedativos, substâncias de ação anabilizante, beta agonistas, corantes, contaminantes inorgânicos, micotoxinas, organoclorados, PCBs, dioxinas, furanos, organofosforados, piretróides, pirazóis, carbamatos, benzimidazóis, neonicotinóides e compostos halogenados), é necessário frisar que a manutenção da segurança dos alimentos é uma tarefa ininterrupta, já que o seu panorama não é estático (FLYNN *et al.*, 2019; MOHSINA *et al.*, 2016) e novos cenários que podem impactar na saúde humana são constantemente identificados (NGUZ, 2007; MOHSINA *et al.*, 2016). Dessa maneira, o portfólio dos laboratórios necessita acompanhar os novos produtos químicos utilizados em animais, especialmente aqueles mais relevantes diante do seu potencial risco ao público consumidor (MOHSINA *et al.*, 2016).

A partir dos resultados do número de amostras analisadas no período de 2002 a 2021 (BRASIL, 2023), chama a atenção que, no geral, até o ano de 2010, houve um aumento do número de amostras, número este que começou a diminuir desde então. Já

o quantitativo de testes executados apenas aumentou neste espaço de tempo. Tal fato pode ser justificado pela implantação de métodos multiresíduos, bem como na expansão do escopo analítico do programa.

Diante dos fatores apontados, bem como da expansão do comércio global de alimentos devido ao seu impacto no mercado, é imprescindível pesquisar um escopo mais amplo de analitos, com a complementação dos métodos já existentes nos laboratórios oficiais de controle, fornecendo novas percepções para o futuro. Isso porque, além de uma eventual elevação da utilização de antiparasitários e consequente aumento de resíduos, diante do crescimento de infecções em razão das mudanças climáticas, a ascensão da resistência aos medicamentos pode propiciar a sua administração em maiores quantias, bem como o uso inadequado de fármacos alternativos. Tal situação pode ser agravada pela possibilidade de, geralmente, na produção de alimentos de forma prolongada surgirem resíduos de medicamentos veterinários em maior quantitativos e de diferentes gêneros. Por isso, as diligências para garantia da segurança dos alimentos necessitarão de maior plasticidade para observar alterações no perfil de resíduos, impossibilitando seu ingresso no mercado. Sendo assim, os esquemas de teste precisam contemplar não somente os medicamentos veterinários relevantes, mas também os novos e emergentes, considerando a já relatada probabilidade de aumento do uso de medicamentos concomitante à elevação de doenças no gado, fruto das mudanças climáticas (COOPER *et al.*, 2015).

Como visto, o engajamento do governo, ainda que já alcançados avanços nas últimas décadas, aponta para uma emocionante evolução nos LFDA's e no nível de maturidade tecnológica já alcançado, atestando a competência do MAPA nessa área. Entretanto, devemos ter em mente que é necessário ainda mais quanto a busca por inovação técnica, sobretudo no aumento do quantitativo de pessoal envolvido e por métodos complementares para análises químicas, principalmente se considerarmos as urgentes e rápidas decisões que necessitam ser adotadas para a segurança dos alimentos nesta esfera da análise de resíduos e contaminantes.

(Re)pensando em direção a uma inspeção mais eficiente, destacamos que uma potencialidade a ser explorada seria concentrar esforços também para outros caminhos analíticos, como no desenvolvimento e otimização de métodos qualitativos multigrupos de medicamentos veterinários, cobrindo o maior número possível de substâncias diversas de uma amostra por meio de cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas de alta resolução (HRMS), capaz de colaborar no controle e

prevenção de risco à saúde pública decorrente de violações da segurança dos alimentos, mediante o monitoramento da sua ocorrência e abre uma alternativa prospectiva de possíveis situações danosas, inclusive das substâncias farmacologicamente ativas, compostos estes emergentes, definição que engloba uma diversidade de substâncias, desde produtos químicos recém-produzidos, sem destino adequado ou sem informações toxicológicas, até substâncias conhecidas, porém não incluídas nos programas de monitoramento (SAUVÉ; DESROSIERS, 2014).

Cabe destacar que algumas substâncias não estão restritas a um único alvo analítico, ou seja, seus distintos metabólitos relevantes, bem como marcadores e produtos de degradação, por exemplo, também precisam ser monitorados. Nestes métodos, o controle de um metabólito aumenta a qualidade de um achado analítico, ao refletir que a substância foi metabolizada e não um resultado de contaminação pelo medicamento original, seja na amostragem ou no fluxo de trabalho laboratorial (KAUFMANN *et al.*, 2017).

Com todas essas informações em mente, encorajados por estes enormes desafios, e com o intuito de proteger os produtos pecuários, além de estruturar bases que assegurem o histórico de qualidade e relevância dos LFDA's, nosso grupo de pesquisa somou esforços ao LFDA/MAPA (demanda do LFDA) para evoluir os padrões atuais de segurança dos alimentos, fornecendo atenção prioritária e inovação direcionada à realidade do país. Isso por meio de um método analítico qualitativo que apresente execução igual ou superior aos métodos clássicos quantitativos avaliados com “padrão ouro” e aplicados na rotina de vigilância, com reflexos evidentes em alta frequência analítica e otimização de tempo, o que é precípua na obtenção de tempos de reporte satisfatórios e qualidade dos resultados. Além disso, com gastos operacionais diminuídos no processo, como baixos volumes de solventes e insumos relacionados ao processo, geração de resíduos reduzida, maximização e instrumentação/mão de obra e manutenção, considerando os aspectos de qualidade e tornando o processo mais verde. Este último fator é preponderante, pois qualquer pesquisa que objetive somente o desempenho analítico e a praticidade, marginalizando outros aspectos como o consumo de reagentes, além da toxicidade e produção de resíduos, requiere de verdadeira qualidade (LIU; MCKELVIE, 2022).

Embora os métodos quantitativos funcionem bem, entre os pontos fortes dos métodos qualitativos multirresíduos por HRMS (a luz da espectrometria de massas de alta resolução HRMS), capazes de detectar e identificar de forma confiável, podemos

ressaltar o propósito de uso na rotina diária, considerando a enorme quantidade de substâncias de propriedades físico-químicas diferentes. Tais métodos qualitativos representam uma oportunidade única de avaliação na qual uma amostra pode ser alvo de toda uma lista de compostos direcionados, inclusive metabólitos e produtos de transformação, bem como daqueles compostos não atinentes ao propósito, possibilitando uma inovação e sofisticação associadas a este estudo. Dado o seu valor estratégico para o Brasil, a exploração desses métodos, embora seja um caminho ambicioso e árduo, é bem-vinda e de grande importância, abrindo não apenas uma porta para o entendimento e documentação que acelera o fluxo, isto é, uma forma de economizar um tempo precioso. Este resultado ao regressar para o profissional que está a campo torna-se mais representativo, possibilitando uma tomada de decisão mais segura, ao permitir uma visão global daquele ambiente em que o animal está exposto. Ao escrever esta revisão, gostaríamos de fazer um levantamento nos últimos anos sobre as conquistas e empenhos de pesquisa no campo da análise de resíduos de medicamentos veterinários nos diferentes LFDAs, cuja investigação refinada possui um caráter interdisciplinar, envolvendo profissionais/autores com diversas formações, tais como farmacêuticos (RAU *et al.*, 2021; HOFF *et al.*, 2020; BARRETO *et al.*, 2017), médicos veterinários (PASTORE *et al.*, 2022; SILVA *et al.*, 2017), químicos (SILVA *et al.*, 2021, SILVEIRA *et al.*, 2021; ROCHA *et al.*, 2019), dentre outros, se debruçaram sob o tema de modo a preservar o consumidor e o cumprimento da legislação.

Pedersen-Bjergaard (2021) destaca que experimentos científicos originais, relevantes, de alto impacto, com analitos e as amostras reais, bem como instrumentação de ponta, em conformidade com os requisitos das diretrizes oficiais, demonstrado vantagens evidentes em relação aos métodos já existentes são artigos de qualidade. Diante dessas vantagens e perspectivas claras, a relevância do nosso estudo é alta.

Dado que os laboratórios oficiais tem sido sobrecarregados por um grande número de analitos monitorados e a área específica de analistas é limitada, torna-se preciso um enorme esforço nos laboratórios para efetivar a atualização dos métodos adotados. Não é nosso objetivo criticar nenhum dessas publicações, mas deve-se ter em mente que, até agora, a maioria dos estudos se debruçou sobre os métodos quantitativos bem estabelecidos e despendeu pouca atenção aos qualitativos, embora bastante promissores. Além disso, até onde sabemos, todas as pesquisas publicadas se concentraram apenas no desenvolvimento de metodologias analíticas para substâncias já monitoradas. Nossa pesquisa é a primeira tentativa de uma solução o problema, pois

queremos continuar fazendo entregas importantes para os LFDAs, de modo que estejam sempre um passo à frente das novas tendências do mercado. Isso faz com que essa pesquisa encontre-se na fronteira do conhecimento.

É claro: considerando que a produção de conhecimento no Brasil é impulsionada pelas universidades públicas, suas parcerias com estes laboratórios de referência propiciam aplicações mais ambiciosas e soluções técnicas mais modernas de interesse da defesa agropecuária dentro dos LFDAs. Sendo assim, nosso estudo que está inserido no subprograma exploratório do PNCRC representa uma oportunidade crucial para extensão do uso dos métodos qualitativos, que além de mais adoção às rotinas diárias, permitem melhores relações custo/benefício, contribuindo para melhorias na capacidade analítica do laboratório. Fica claro que isso leva tempo, recursos e força de vontade. Definitivamente, utilizar a ciência para essa fascinante corrida química do controle de resíduos de medicamentos veterinários é administrar com eficiência o domínio da segurança dos alimentos.

Dessa forma, nossa pesquisa tem implicações importantes para o atendimento destas necessidades e poderá ajudar a determinar lacunas no manejo, o que possibilita a abertura de novas portas a serem exploradas e garantir a adaptação necessária aos desafios emergentes da segurança de alimentos, incluindo a orientação de Políticas Nacionais de Saúde e Fiscalização, além do gerenciamento adequado do uso de medicamentos, o que é um marco na inspeção brasileira. Conforme já relatamos, o PNCRC, de forma resumida, verifica a concordância da produção animal com as Boas Práticas Agropecuárias no campo, ou seja, verifica se o período de carência está sendo cumprido na prática e, dessa forma, tais métodos complementarizam o enfrentamento da resistência aos antimicrobianos por meio do Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária – Agroprevine (BRASIL, 2017a).

Portanto, esperamos que este estudo deixe claro que as estratégias baseadas em métodos qualitativos não objetivam extirpar os métodos quantitativos já utilizados e necessários aos LFDAs. Nossa esperança é de que esta revisão ajude os leitores a entenderem o que já foi alcançado, bem como forneça uma percepção crítica da relevância de uma análise mais proativa da segurança dos alimentos, diante das questões estratégicas que atingem o campo. Inspirados por esta abordagem, os métodos qualitativos mostram-se um longo caminho a ser investigado nos próximos anos. Mais importante ainda, busca agregar a inovação tecnológica ao potencial do agronegócio brasileiro.

4 MATERIAL E MÉTODOS

A parte experimental deste projeto foi realizada em parceria com o LFDA-MG, do MAPA, situado em Pedro Leopoldo-Minas Gerais, decorrente de uma demanda direta daquele órgão, atinente às possibilidades de progresso nas estratégias de monitoramento e ampliação do escopo na área de análise de resíduos de medicamentos veterinários, por meio de um método inovador, capaz de maximizar os recursos disponíveis.

4.1 EQUIPAMENTOS

- Agitador de tubos, tipo vórtex (Ika Works Inc, Vortex Genius 3 IKA).
- Balança analítica eletrônica com precisão mínima de $\pm 0,0001$ g para pesar padrões, calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 17025 (Shimadzu, AUW220D).
- Balança analítica com precisão mínima de $\pm 0,01$ g para pesar amostras, calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 17025 (Bel, Mark 500).
- Banho de água com regulador de temperatura, equipado com sistema de evaporação sob fluxo de nitrogênio ou ar comprimido (Yamato, BT-25).
- Banho de ultrassom (Elma, Elmasonic P).
- Centrífuga refrigerada com rotor ou adaptadores para tubos de 50 mL, com capacidade de rotação de 2700xg (Thermo Fisher Scientific, Heraeus Megafuge 40R).
- Concentrador de amostras (Techne, BD-3).
- Freezer vertical para armazenamento dos padrões com capacidade de congelamento para temperaturas inferiores a -10 °C (Consul, Biplax CRM49).
- Freezer vertical para armazenamento das amostras com capacidade de congelamento para temperaturas inferiores a -10 °C (Electrolux, FE26).
- Micropipeta com capacidade de 5 a 100 μ l (incerteza $\leq 2,0$ %), calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 1702 (Gilson, Pipetmanm P100).

- Micropipeta com capacidade de 10 a 100 μl (incerteza $\leq 2,0 \%$), calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 1702 (Kasvi, Basic K1-100B).
- Micropipeta com capacidade de 50 a 300 μl (incerteza $\leq 2,0 \%$), calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 1702 (Gilson, Pipetmanm P300).
- Micropipeta com capacidade de 100 a 1200 μl (incerteza $\leq 2,0 \%$), calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 1702 (Gilson, Pipetmanm P1200).
- Micropipeta com capacidade de 500 a 5000 μl (incerteza $\leq 2,0 \%$), calibrada por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 1702 (Gilson, Pipetmanm P5000).
- Moedor de carne (CAF, 10 l).
- Refrigerador com temperaturas inferiores a 10°C (Electrolux, DC440).
- Sistema de cromatografia líquida de ultra alta eficiência composto por bomba binária, injetor automático, acoplado a espectrômetro de massas de alta resolução Q-Orbitrap e fonte HESI modo positivo e negativo, sistema de aquisição de dados por computador por software Xcalibur.
- Sistema de purificação de água Milli-Q (Millipore, Gradient CR).
- Ultrafreezer com capacidade de congelamento para temperaturas inferiores a -80°C (Indrel Scientific, IULT -86°).

4.2 REAGENTES E PADRÕES

- Acetonitrila grau LC-MS (JT Baker, Center Valley, EUA).
- Ácido acético glacial (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).
- Ácido etilenodiaminotetraacético (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).
- Ácido fórmico p.a. (Panreac, Barcelona, Espanha).
- Água deionizada.
- Água ultrapura, purificada em sistema Milli-Q (condutividade $< 0.055 \mu\text{S cm}^{-1}$, resistividade $= 18.2 \text{ M}\Omega \text{ cm}$) (Bedford, EUA).
- Cloreto de sódio p.a. (Synth, São Paulo, Brasil).
- Etilenoglicol (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).
- Etanol p.a. (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).

- Fase dispersiva C18 com tamanho de partículas de 40 µm (Agilent Technologies, Santa Clara, EUA).
- Formiato de amônio p.a. (Acros Organics, Geel, Bélgica).
- Metanol grau LC-MS (JT Baker, Center Valley, EUA).
- N-hexano grau HPLC (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).
- Padrões dos analitos avaliados provenientes de oito grupos diversos a seguir: antimicrobianos provenientes de diferentes classes [aminoglicosídeos (10), anfenicóis (3), betalactâmicos (14), lincosamidas (2), macrolídeos (9) quinolonas/fluoroquinolonas (10), sulfonamidas (13), tetraciclina (4) e outras (9)], aditivos zootécnicos melhoradores de desempenho (3), anticoccidianos (15), anti-inflamatórios (16) (não hormonais e esteroidais), antiparasitários (23) e seus metabólitos (8), beta agonistas (5), sedativos (6), corantes (2) e seus metabólitos (2), sendo que os padrões analíticos comerciais para as 154 substâncias foram adquiridos de diferentes fabricantes: Dr Ehrenstorfer (Augsburg, Alemanha), LGC Standards GmbH (Wesel, Alemanha), Toronto Research Chemicals (TRC Inc) (North York, Canadá), Sigma-Aldrich (St. Louis, EUA) e Witega (Berlin, Alemanha).
- Sulfato de magnésio anidro (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).
- Sulfato de sódio anidro (Sigma-Aldrich, Saint Louis, EUA).

4.3 MATERIAIS

- Balão volumétrico classe A com capacidade para 10, 50 e 100 mL, calibrado por laboratório acreditado pela CGCRE de acordo com a ABNT NBR ISO/IEC 17025.
- Bandeja em aço inoxidável.
- Béquer de polipropileno ou vidro de 100 mL.
- Faca em aço inoxidável.
- Frasco de polipropileno, com capacidade de 250 mL e tampa de rosca.
- Grade para tubos de centrifuga de 50 mL.
- Pesa padrão.
- Proveta de 100 e 1000 mL.
- Tubo de 10 mL em vidro borossilicato com fundo redondo ou cônico.
- Tubo de centrifuga de polipropileno, capacidade de 50 mL (29,2 mm de diâmetro externo e 116 mm de altura), com tampa de rosca.

- Filtros de nylon e politetrafluoretileno hidrofóbico para seringa (13 mm de diâmetro e 0,22 µm de porosidade) (Analítica, São Paulo, Brasil).
- Frasco de amostrador automático (*vial*) com capacidade de 2 mL (Analítica, São Paulo, Brasil).

4.4 INSUMOS

- Ar comprimido ou nitrogênio comercial com pureza $\geq 99\%$.
- Coluna de fase reversa Waters ACQUITY UPLC C18 (50 x 2,1 mm d.i., x 1,7 µm) e pré-coluna Waters VanGuardAcquity UPLC BEH C18 (5 x 2.1 mm d.i., x 1.7 µm) (Wexford, Irlanda).

4.5 ESCOPO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS E SEUS METABÓLITOS

Os princípios ativos de interesse foram definidos com base nos analitos constantes no subprograma de monitoramento do PNCRC para os alimentos de origem animal (BRASIL, 2019), nas diretrizes estabelecidas pelo *Codex Alimentarius* (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2021) e pela União Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2010). Com base em nosso trabalho anterior (PAULA, 2017), também incluímos a prospecção do grupo dos antimicrobianos aprovados para uso no Brasil em bovinos, suínos e frangos de corte, mas ainda não regulamentados.

4.6 PREPARO DAS SOLUÇÕES ANALÍTICAS

Soluções padrão estoque individuais foram preparadas dissolvendo a quantidade adequada da substância em solvente apropriado de acordo com a sua solubilidade, sendo a maioria em metanol, nas concentrações de 100 a 1000 µg mL⁻¹ (disponível na Tabela 10 - Apêndice). Já as soluções multicomposto de trabalho (duas) foram elaboradas por diluição em volume pertinente das soluções estoque individuais em acetonitrila. Todas as soluções padrão mencionadas foram armazenadas a -20 °C até o uso.

4.7 PROCESSAMENTO DA AMOSTRA

Para os experimentos, utilizou-se um pool de amostras controle 'não enriquecidas' (amostras brancas) de origens distintas (aproximadamente 4 kg), selecionadas em uma análise anterior por UHPLC-MS/MS pela ausência de compostos de interesse de diferentes cortes de tecidos musculares bovinos, provenientes de diferentes frigoríficos inspecionados pelo MAPA e obtidos na rotina LFDA – PNCRC. O excesso de gordura e as cápsulas fibrosas visíveis foram removidos e, em seguida, processados em um moedor de carne, homogeneizados e armazenados a -20°C antes da análise.

4.8 PROCEDIMENTO ANALÍTICO

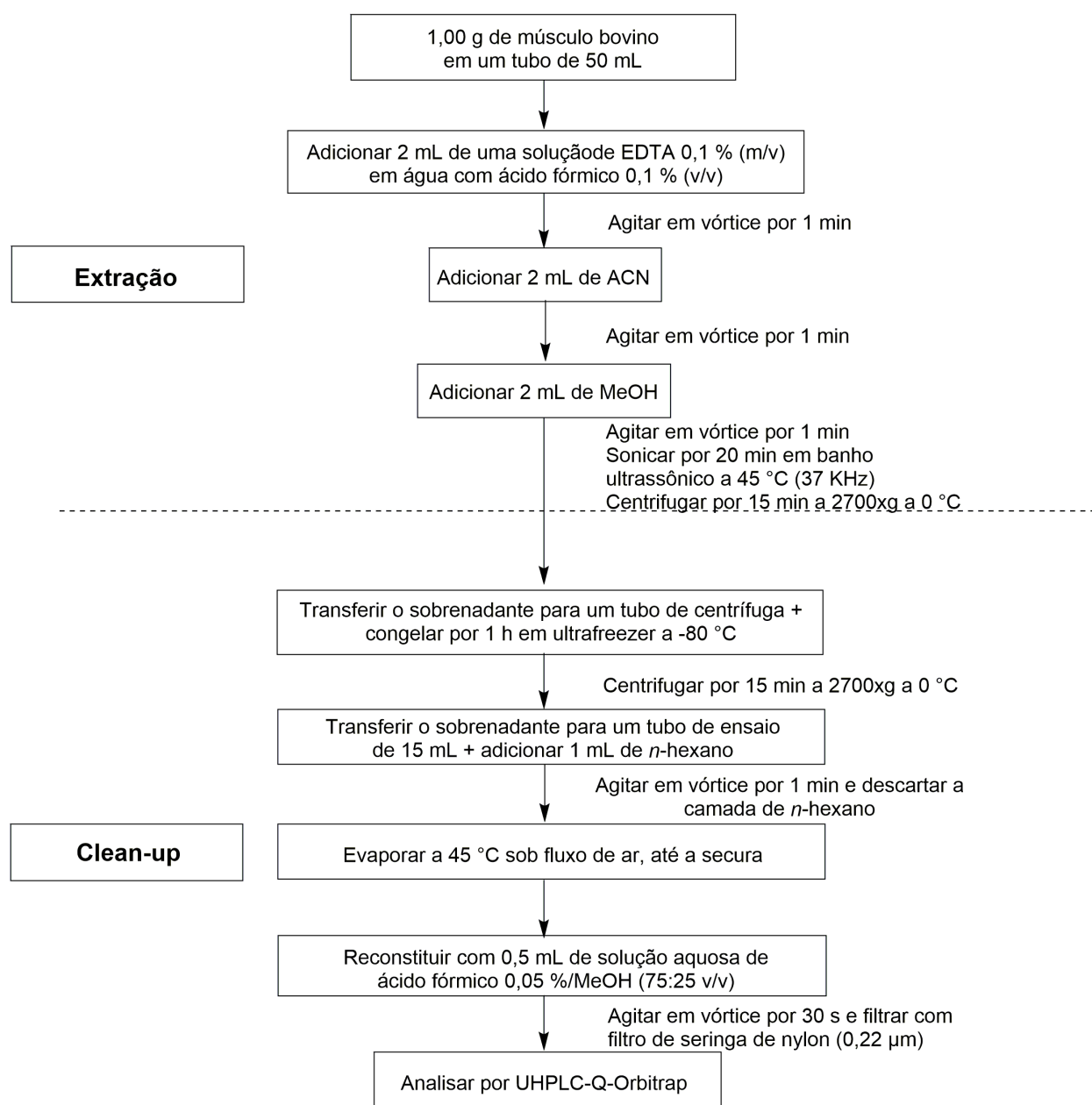
Para fins comparativos, investigamos minuciosamente duas abordagens multirresíduos distintas de extração abrangente e limpeza da amostra (aqui denominados “método A” e “método B”), com potencialidade de serem aplicadas em um laboratório de rotina. Tomou-se como referência os métodos desenvolvidos por Dasenaki *et al.* (2015) e Silva *et al.* (2017), nos quais foram efetuadas modificações, descritas como se segue.

Método A:

Pesou-se aproximadamente $1,00 \pm 0,05$ g de amostra em tubo para centrífuga de polipropileno de 50 mL. Para a extração genérica dos analitos, foram adicionados 2 mL de uma solução formada por EDTA a 0,1 % (p/v) em água com ácido fórmico 0,1 % (v/v), seguido da adição de 2 mL de acetonitrila (ACN) e de 2 mL de metanol (MeOH). Após cada adição dos solventes indicados, o tubo foi homogeneizado em vórtex por 1 min. Na sequência, os tubos foram levados ao banho ultrassônico por 20 min, a 45 °C, com frequência de 37 KHz. Posteriormente, o extrato foi centrifugado por 15 min, a 2700xg e a 0 °C, seguido da transferência do sobrenadante para um novo tubo de centrífuga de polipropileno de 50 mL, armazenado a -80 °C por 1 h para limpeza, etapa esta finalizada após a centrifugação por 15 min a 2700xg e a 0 °C, com a transferência para um tubo de ensaio de 15 mL, momento em que a amostra foi desengordurada com 1 mL de hexano e agitada vigorosamente por 1 min em vórtex.

Após o descarte da camada superior de hexano, os extratos foram posteriormente secos a aproximadamente 45 °C sob fluxo de ar, em concentrador de amostra. Finalmente, o resíduo foi reconstituído com 0,5 mL de solução aquosa de ácido fórmico 0,01 %/ MeOH (75:25 v/v), agitado por 30 s em vórtice e depois filtrado com um filtro membrana de nylon (13 mm x 0,22 µm) em um insert para vial de HPLC de 2 mL, seguido da análise por UHPLC-Q-Orbitrap (veja Figura 2).

Figura 2 – Fluxograma geral do procedimento de preparo da amostra de acordo com o método A



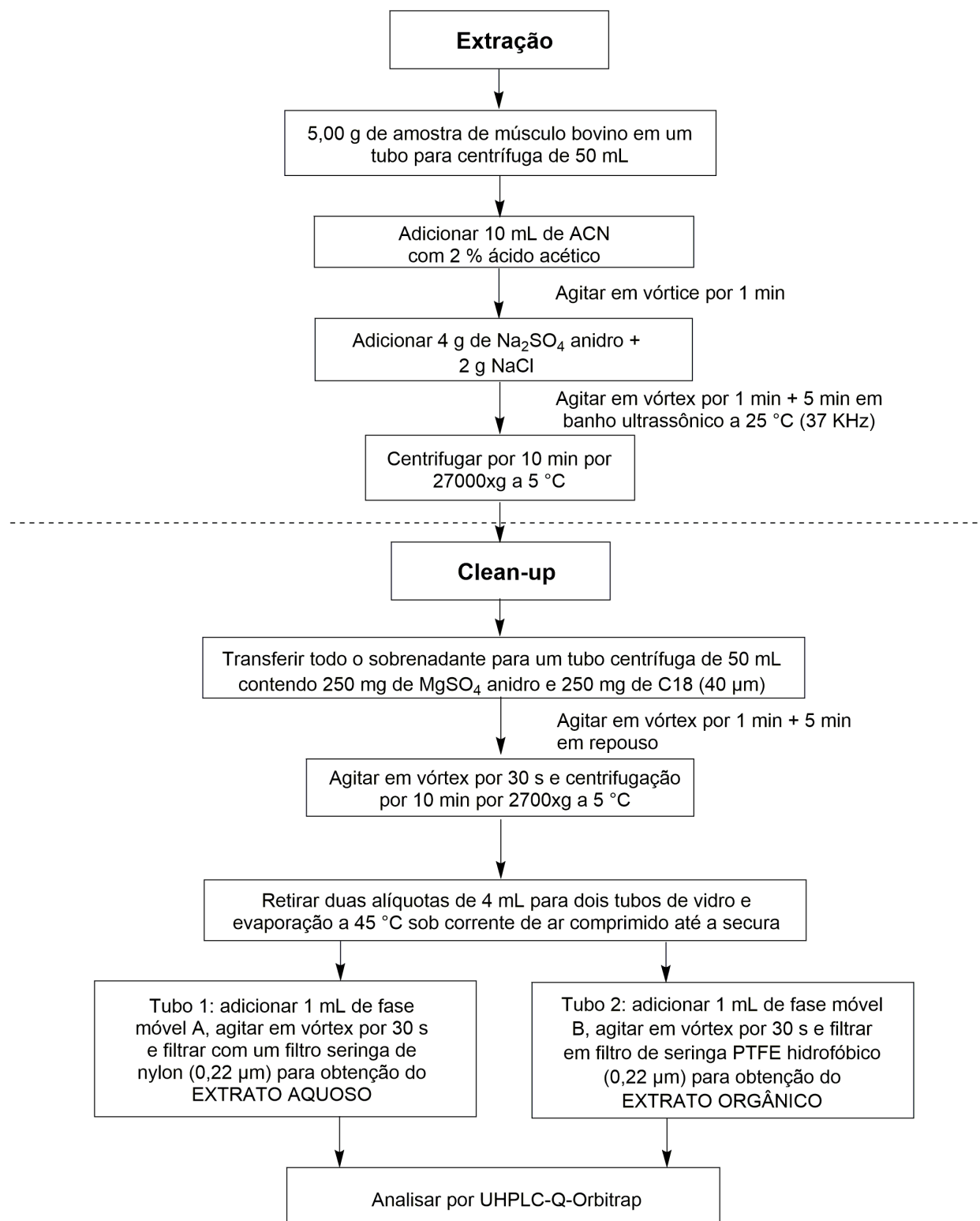
Método B:

Pesou-se aproximadamente $5,00 \pm 0,05$ g de amostra em tubo para centrífuga de polipropileno de 50 mL e, em seguida, para extração, foram adicionados 10 mL de ACN acidificada com 2 % v/v de ácido acético. Procedeu-se a agitação vigorosamente em agitador de tubos, por 1 minuto. Após esse processo, adicionou-se cerca de 6,0 g da mistura de sais de extração composta por 4 g de sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e 2 g de cloreto de sódio (NaCl), seguido de agitação por 1 min em vórtex e de sonicação por 5 min a 25 °C em um banho ultrassônico a frequência de 37 KHz.

Essa mistura foi centrifugada por 10 min a 2700xg a 5 °C. Decorrido este período, todo o sobrenadante foi transferido para um segundo tubo de polipropileno de 50 mL contendo 500 mg da mistura dispersiva, constituída por 250 mg de sulfato de magnésio anidro (MgSO_4) e 250 mg de C18 (40 μm), e agitado em vórtex (1 min), seguido de um repouso de 5 min. Na sequência, esta amostra foi homogeneizada em vórtex por aproximadamente 30 segundos e, posteriormente, centrifugada por 10 min, a 2700xg, em centrífuga resfriada a 5 °C. Depois, o sobrenadante foi dividido em duas frações de 4 mL, transferidas com uma pipeta para dois tubos de ensaio de 15 mL e evaporadas a aproximadamente 45 °C sob corrente de ar comprimido até a secura.

Por fim, para obter o extrato aquoso, o resíduo do tubo 1 foi reconstituído com 1 mL de fase móvel A, agitado em vórtex por 30 s e filtrado em um filtro de membrana de nylon de 0,22 μm em um vial de HPLC. Já para obter o extrato orgânico, o resíduo do tubo 2 foi reconstituído com 1 mL de fase móvel B, e após a agitação, foi filtrado em filtro de membrana politetrafluoretileno (PTFE) hidrofóbico de 0,22 μm . Ambos os extratos foram injetados no sistema UHPLC-Q-Orbitrap (mostrado na Figura 3).

Figura 3 – Fluxograma geral do procedimento de preparo da amostra de acordo com o método B



4.9 INSTRUMENTAÇÃO

4.9.1 Condições cromatográficas

As configurações de operação aqui utilizadas foram baseadas naquelas descritas por Dasenaki *et al.* (2015) (método A) e Silva *et al.* (2017) (método A), com adaptações conforme descrito a seguir.

A separação dos analitos presentes nos extratos foi realizada em um sistema de cromatografia líquida UHPLC Accela 1250 Pump da Thermo Scientific equipado com uma bomba binária, desgaseificador a vácuo, forno e amostrador automático. Em ambos os métodos se utilizou uma coluna de fase reversa Acquity UHPLC BEH C₁₈ (2,1 × 50 mm, 1,7 µm), acoplada a uma pré-coluna VanGuard Acquity UPLC BEH C₁₈, (2,1 x 5 mm, 1,7 µm), as duas da Waters (Wexford, Irlanda).

Para o método A, a coluna e a pré coluna foram operadas à temperatura de 30 °C e o amostrador automático mantido a 15 °C. As fases móveis consistiam em 0,01 % de ácido fórmico em água (A) e metanol (B). O programa de gradiente aplicado foi uma rampa linear de 95 % A e 5 % B a 0 % A e 100 % B em 7,0 min, de 7,0 a 10,0 min foi mantido constante a 100 % B; diminuindo linearmente para 5 % B e 95 % A em 0,1 min, com manutenção da condição inicial até 17,0 min. A vazão foi de 0,1 mL min⁻¹ e o volume de injeção de 5 µL.

Para o método B, duas condições para a separação dos analitos foram aplicadas para cada extrato da amostra, sendo utilizada uma taxa de vazão de 0,4 mL min⁻¹ e um volume de injeção de 10 µL. Para o extrato aquoso, a temperatura da coluna e do amostrador automático foram de 35 e 15 °C, respectivamente. As fases móveis consistiram em formiato de amônio 5 mmol L⁻¹ + ácido fórmico 0,1 % (A) e ácido fórmico 0,1 % em água/acetonitrila (5:95, v/v) (B). O gradiente de eluição foi o seguinte: 100 % A para 80 % A em 8,0 min, 80 % A para 5 % A de 8,0 a 14,0 min, com manutenção até 18,0 min; de 5 % A para 100 % A de 18,0 a 20,0 min. Já para o extrato orgânico, a coluna foi operada à temperatura de 30 °C, enquanto o amostrador automático, à 15 °C. As fases móveis foram compostas de formiato de amônio 0,2 mol L⁻¹ + ácido fórmico 0,1 % (A) e ácido fórmico 0,1 % em água/acetonitrila (5:95, v/v) (B). A eluição do gradiente foi: 100 % A até 7,5 min; 100 % A até 2 % A em 2,5 min, com manutenção até 17,5 min, e reestabelecimento do gradiente inicial com 100 % A até 20 min.

4.9.2 Parâmetros espectrometria de massas de alta resolução Q-ORBITRAP™

O espectrômetro de massas de alta resolução (HRMS) utilizado para identificação das substâncias foi o Q-Exactive™ híbrido Quadrupolo-Orbitrap™, equipado com uma fonte de ionização por eletrospray aquecida (HESI-II). As análises foram realizadas por dois métodos de aquisição: o modo de aquisição MS *full scan* operado alternando entre os modos de ionização positivo e negativo, para aquisição de dados em uma resolução de 35.000 à largura total do pico na metade de sua altura máxima (FWHM) (MS¹) na faixa de 65 a 975 *m/z*, e modo de varredura completa com todos os experimentos de fragmentação de íons (AIF) ou MS², operado em uma potência de resolução de 17.500 FWHM com a intenção de que o número de sinais detectados para cada íon produto fossem aumentados, usando uma energia de colisão normalizada (do inglês, *Normalized Collision Energy* - NCE) de três etapas para analitos alvo em valores de 10, 35 e 80 eV, em dissociação por maior energia de colisão (do inglês, *Higher Energy Collisional Dissociation* - HCD) para garantir a fragmentação completa dos íons precursores. Em ambos os casos, o controle automático de ganho (do inglês, *Automated Gain Control* - AGC) representando a capacidade máxima no C-trap foi de 3×10^6 íons para o tempo máximo de injeção (do inglês, *Maximum Injection Time* - IT) de 100 ms e 1,0 microscans para aquisição do espectro de massa final. As seguintes condições da fonte foram empregadas para auxiliar o processo de ionização: tensão de eletrospray da interface HESI ajustada para 3,9 e 2,9 kV no modo de ionização positivo e negativo, respectivamente; temperatura capilar de 350 °C; tensão da lente S (*S-lens*) definida como 50 (unidade arbitrária – arb); vazão do gás de bainha e do gás auxiliar (N₂ 0,545 mbar) de 40 arb e 15 arb, respectivamente.

Foi executado um estudo de adequação dos procedimentos e equipamentos, bem como a otimização de condições do método para detecção por espectrometria de massas (MS) HESI-Orbitrap™. Foi construído um banco de dados das substâncias avaliadas tanto nos modos de operação positivo quanto negativo, que continha as informações sobre fórmula molecular, a massa exata dos íons precursores e os adutos potenciais correspondentes (incluindo uma seleção de íons protonados [M]⁺, [M+H]⁺, [M+Na]⁺, [M+H₂O+H]⁺, [M-H₂O+H]⁺, [M+H+CH₃OH]⁺, [(M+H₂CO)+H]⁺, [(M+H₂-CO)+H]⁺, [M+NH₄]⁺, [M+Ca]⁺, [M+H₃O]⁺, íons desprotonados [M-H]⁻, íons duplamente carregados [M+2H]²⁺, [M+H₂O+2H]²⁺ ou triplamente carregados [M+3H]³⁺ no modo de operação positivo), sendo definidos até cinco íons de fragmentos de MS/MS com maior

intensidade, considerando o m/z teórico da substância, além dos respectivos tempos de retenção. Ademais, foram apresentadas as estruturas e detalhes das propriedades físico-químicas de cada analito como coeficiente de partição *n*-octanol/água (Log P), constante de dissociação ácido/base (pka) e solubilidade intrínseca (Tabela 11 - Apêndice), no sistema MS com ionização por eletrospray nos modos positivo e negativo (HESI^+ e HESI^-) para selecionar os íons mais intensos por meio de varreduras de energia de fragmentação, em solvente numa concentração de $500 \mu\text{g L}^{-1}$ em MeOH:H₂O com 0,1 % (v/v) de ácido fórmico. Exceto o tempo de retenção, que foi avaliado por meio da injeção na UHPLC-Q-Orbitrap™ de um extrato fortificado na matriz na mesma concentração dos demais parâmetros.

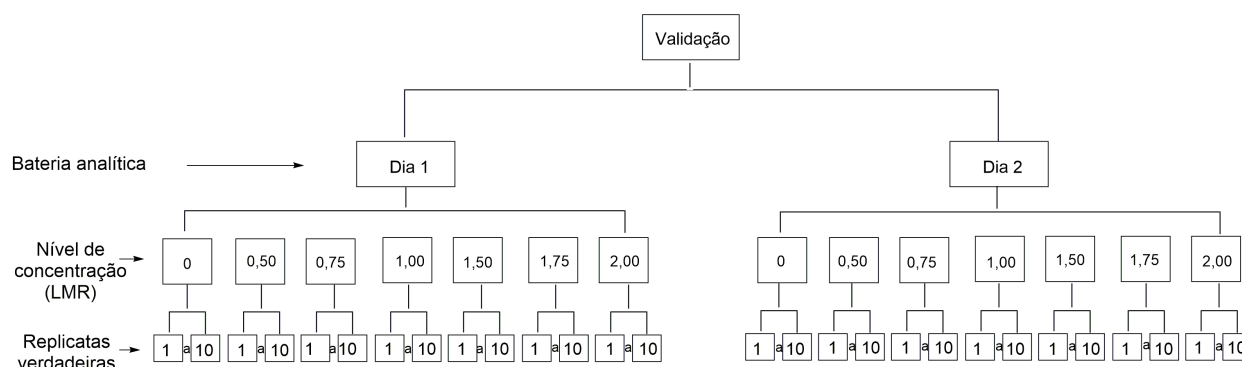
A aquisição e o processamento dos dados brutos foram realizados pelo software Xcalibur Analysis 3.0 para a criação dos métodos e para a execução das amostras, sendo a massa exata das substâncias calculada por meio do Qualbrowser.

4.10 ESTUDO DE VALIDAÇÃO QUALITATIVA

A adequação do método proposto ao seu escopo de aplicação seguiu o protocolo de validação em conformidade com o Regulamento 2021/808 da Comissão Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2021) e seguindo as recomendações das Diretrizes da Comissão Europeia para a validação de métodos de triagem para resíduos de medicamentos veterinários (do inglês, *Guidelines for the validation of screening methods for residues of veterinary medicines: initial validation and transfer*) (EUROPEAN COMMISSION, 2010) que abrangem a avaliação das seguintes figuras de mérito: seletividade/especificidade contra interferências e capacidade de detecção (CC β).

O delineamento experimental foi executado em parte conforme descrito anteriormente por Gondim *et al.* (2014). No início de cada procedimento de extração, no mesmo dia, foram adicionados *spiking* do pool de todos analitos na amostra em branco em seis níveis de concentração, correspondentes a 0,50; 0,75; 1,0; 1,50; 1,75 e 2,00 vezes o limite máximo de referência mais o branco, em dez réplicas verdadeiras (n=10) para cada nível de adição, deixadas por no mínimo 30 minutos em repouso. Esta mesma série foi repetida em mais um lote analítico em um dia diferente, totalizando 20 amostras enriquecidas por método (Figura 4).

Figura 4 – Delineamento experimental do procedimento de validação qualitativa adotado



Tais limites foram baseados em valores de LMR e limite mínimo de desempenho requerido (LMDR), estabelecido pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022) para músculo bovino; quando não disponível, utilizou-se também limites recomendados pelo *Codex Alimentarius* (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION, 2018), pela legislação europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2010), Administração de Alimentos e Medicamentos (do inglês, *Food and Drug Administration* - FDA) dos Estados Unidos (EUA) (US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2022), no Japão (THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022), na Austrália (PARKER, 2019) e no PNCRC (BRASIL, 2019) nesta ordem de referência. Quanto aos medicamentos que não possuíam LMR, estabeleceu-se um nível de validação (VL) a partir das características do referido medicamento, bem como dos outros fármacos de mesma classe. Em alguns casos específicos, foi utilizado o LMR existente para músculo suíno ou de frango. Por fim, caso não possível a aplicação dos critérios anteriores, o limite adotado foi a concentração de $10 \mu\text{g kg}^{-1}$ (consulte a Tabela 10 - Apêndice).

Com base na mais recente diretriz analítica europeia, o Regulamento 2021/808 (EUROPEAN COMMISSION, 2021), propõe um sistema de pontos de identificação (IPs) para a seleção de modos de aquisição adequados, além de critérios de avaliação. Sendo assim, a confirmação da identidade das substâncias numa matriz com um LMR já estabelecido (utilização autorizada) ocorre quando alcançados 4 IPs. Já a identificação de substâncias não autorizadas ou proibidas exige, ao menos, 5 IPs. Para as técnicas LC-HRMS e HRMS/MS, é adquirido 1 IP por meio do modo de separação (LC), enquanto, 1,5 IPs são alcançados por MS de varredura completa e 2,5 IPs por íon produto. Assim, neste estudo, a identificação dos analitos foi cuidadosamente definida da seguinte maneira: tempo de retenção ($\pm 0,5 \text{ min}$), massa exata do íon precursor ($< \pm$

0,5 Da faixa de massa), o mínimo de dois íons produto com precisão de massa ≤ 5 ppm, picos de analito do íon precursor e produto(s) nos cromatogramas de íons extraídos, estes dois últimos que devem se sobrepor totalmente (do inglês, *Fully overlap*), e o padrão isotópico (mínimo 2). Dessa forma, como o método proposto apresentou 7,5 IPs, os analitos foram considerados corretamente identificados.

4.10.1 Seletividade/especificidade

O estudo de potenciais interferentes avaliou nos cromatogramas a existência de picos ou sinais interferentes significativos nos tempos de retenção dos analitos selecionados, isto é, cada substância foi monitorada pelo método em 20 amostras em branco da matriz (EUROPEAN COMMISSION, 2021).

4.10.2 Capacidade de detecção de triagem ($CC\beta$)

Nesta pesquisa, o $CC\beta$ foi definido no nível de validação de $\frac{1}{2}$ LMR (EUROPEAN COMMISSION, 2010), ou seja, avaliando-se 20 amostras, no mínimo em 19 deve haver a identificação do analito, e sendo permitido somente uma (5 %) não detectável.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OTIMIZAÇÃO DA ANÁLISE UHPLC-Q-Orbitrap™

Com base no desempenho analítico, Jongedijk *et al.* (2023) descreveram o crescimento relevante nos últimos anos da aplicação da técnica HRMS para a análise de resíduos de medicamentos e hormônios veterinários, sobretudo na triagem de múltiplos resíduos, campo para o qual já existe um elevado grau de confiança de sua aplicabilidade em vários laboratórios de rotina europeus. Estes autores pontuam que, de um montante de 35 Laboratórios de Referência da União Europeia e Nacionais na área de resíduos de 30 países, 58 % utilizam HRMS para variadas finalidades e motivações e 50 % empregam o Orbitrap™. Nesse aspecto, diante da mudança nos panoramas nacionais e

internacionais para a segurança dos alimentos, qual seja, o monitoramento baseado em risco e não apenas de rotina, o HRMS seria um elo crucial ao progresso desses programas. Por isso, os autores deste estudo acreditam que sua subexploração no controle de resíduos de medicamentos veterinários pode estar atrelada não somente à ausência de rotina diária nos laboratórios, como também a inexistência de conscientização do seu valor agregado para controles importantes.

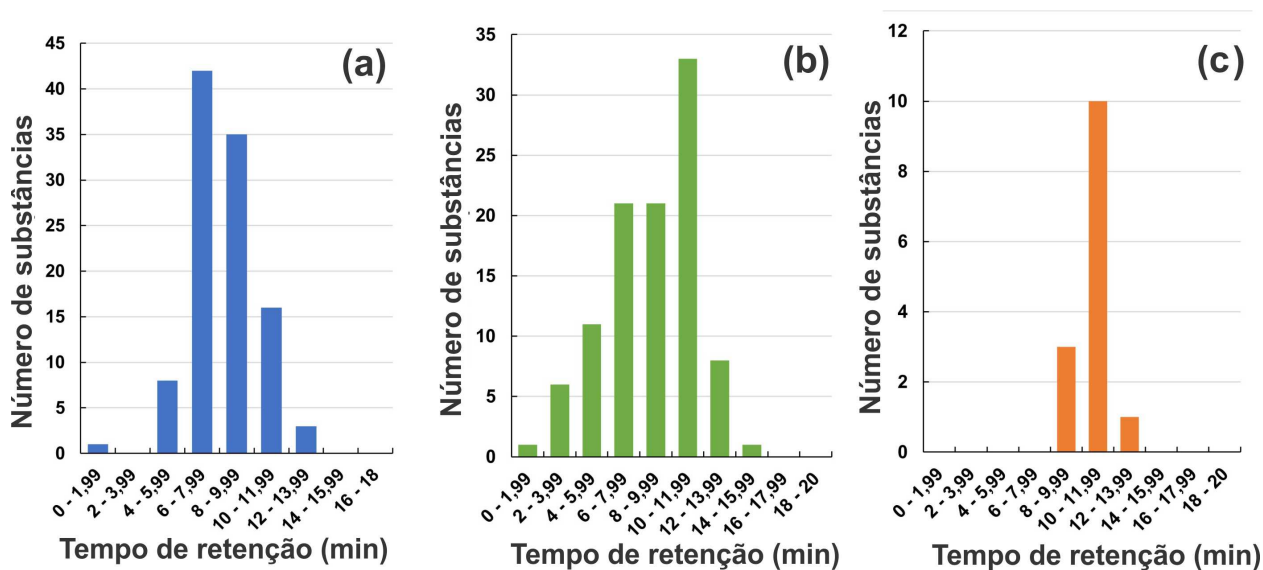
Como esperado, os antimicrobianos pertencentes à classe dos aminoglicosídeos aqui avaliados (amikacina, apramicina, dihidroestreptomicina, espectinomicina, estreptomicina, gentamicina, higromicina B, kanamicina A, neomicina B e tobramicina) apresentaram resultados insatisfatórios. Spisso, Pereira & Ferreira (2022) em sua revisão reforçaram que a inclusão de tais antimicrobianos em métodos analíticos multiclasses ainda é um desafio, devido à alta polaridade dessas moléculas, o que geralmente requer condições cromatográficas específicas. Considerando os valores de log P como limites para distinguir os analitos em grupos de polaridade/lipofilicidade, tais quais os estabelecidos por Hepperle *et al.* (2015), em que são considerados compostos de alta polaridade (baixa lipofilicidade) aqueles com ($\log P < 2,5$); intermediária ($2,5 \leq \log P < 4$) e baixa polaridade ($\log P \geq 4$), os aminoglicosídeos mostram-se altamente hidrofílicos (solubilidade intrínseca de $-0,02$ a $1,53 \text{ mg mL}^{-1}$), apresentando Log P abaixo de -2 ($-2,08$ a $-8,58$) e pKa com valores entre $8,38$ a $10,91$. Além disso, possuem grande quantitativo de grupos amino e hidroxila em suas estruturas, o que torna complexa a sua separação mediante cromatografia líquida de fase reversa convencional (propriedades químicas da coluna C18), sem emparelhamento de íons. Isso porque, neste mecanismo, compostos altamente polares apresentam eluição precoce (próximo do volume morto) em fases estacionárias de fase reversa tradicionais, ocasionando baixa sensibilidade da detecção por espectrometria de massas (DASENAKI; MICHALI; THOMAIDIS, 2016), utilizada nas fases móveis água/metanol (método A), formiato de amônio 5 mmol L^{-1} /água, água/acetonitrila (método B). Uma questão adicional a ser considerada é que, de acordo com as condições de ionização e evaporação do íon, pode ocorrer uma supressão ou aumento iônico na formação de íons do analito, sendo os compostos polares mais alta a supressão (GOSETTI *et al.*, 2010). Tal fato indica a necessidade de métodos analíticos específicos, seja para tratamento de amostras ou para separação cromatográfica (LI *et al.*, 2021; SALUTI *et al.*, 2018).

Para os analitos das demais classes, a coluna cromatográfica Acquity™ UHPLC BEH C18 forneceu um tempo de execução razoável, bem como um desempenho

aceitável quanto à separação da linha de base, com resultados regulares para resolução e formato de pico na maioria dos compostos selecionados em nossa pesquisa, os quais possuem ampla faixa de propriedades físico-químicas (valores de log P variando de - 4,569 a 7,877, conforme listado na Tabela 11 - Apêndice), demonstrando, assim, uma melhor sensibilidade. Os respectivos tempos de retenção são apresentados na Tabela 12 do Apêndice.

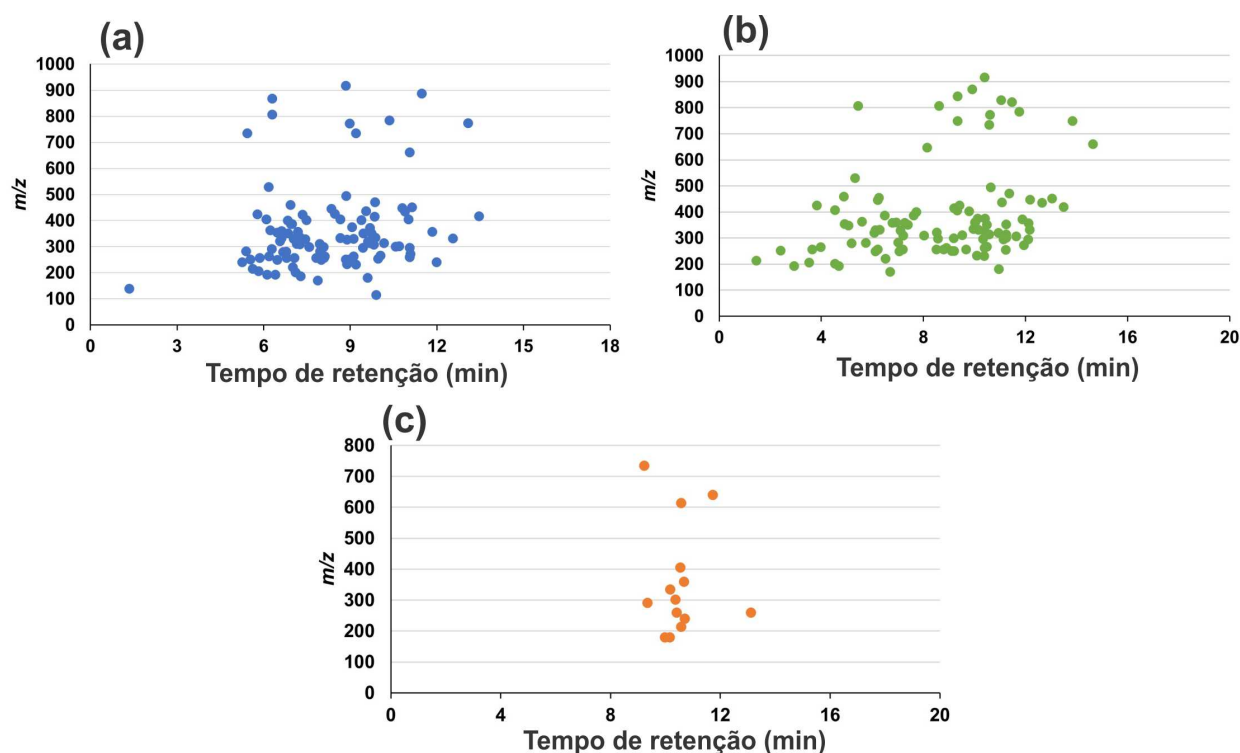
Na Figura 5 são apresentados os histogramas com a distribuição numérica de medicamentos veterinários para o método A (n=106) e método B (n=116), além do extrato aquoso e orgânico (102 e 14, respectivamente), a partir das respectivas corridas cromatográficas, com uma janela de tempo de retenção de dois minutos. Além disso, para fornecer uma visão geral dos resultados, a Figura 5 exibe os gráficos 2D da distribuição destes analitos pelo tempo de retenção, bem como os valores m/z .

Figura 5 – Distribuição dos medicamentos veterinários conforme seus tempos de retenção para os métodos A (a) e B, extrato aquoso (b) e extrato orgânico (c)



Como pode ser observado, o programa cromatográfico projetou um gradiente em um tempo de execução de 17 minutos para uma separação apropriada dos analitos do método A e de 20 minutos nas duas condições de separação do método B. De modo geral, para o método A, notamos que a maioria dos analitos eluiu na porção intermediária do cromatograma de 6 a 7,99 min (n = 42) e para o método B, 10 a 11,99 min em ambos os extratos (n = 33 para o extrato aquoso e 10 para o orgânico).

Figura 6 – Gráfico 2 D de m/z versus tempo de retenção para a distribuição numérica dos medicamentos veterinários detectados pelo método A (a) e pelo método B, extrato aquoso (b) e extrato orgânico (c)



No método B destacamos a existência de valores de m/z distribuídos de forma dispersa em tempos de retenção próximos (Figura 6), o que pode estar relacionado à pequena interferência de analito a analito. Neste método (Figura 6b), também observamos a identificação de alguns analitos de maior polaridade no início da corrida cromatográfica.

É importante ressaltar que no método B foram utilizadas as mesmas composições de fase móvel aquosa e orgânica que as desenvolvidas por Silva e co-autores (2016). Tais autores relataram que nos seus experimentos de otimização, a composição da fase móvel A (formato de amônio 5 mmol L⁻¹ em água com 0,1 % de ácido fórmico) propiciou uma separação mais ampla, com formação de pico e intensidade de sinal mais satisfatórias, se comparadas com aquelas realizadas em água:acetonitrila (95:5, v/v) com 0,1 % de ácido fórmico, permitindo, dessa maneira, a ionização dos analitos da classe das avermectinas.

Nas colunas de fase reversa C18, aquelas substâncias com tempos de retenção abaixo de 1 minuto são extremamente suscetíveis ao solvente de reconstituição. Desse modo, tal solvente necessita de semelhança à fase móvel inicial da corrida cromatográfica (SARDELA *et al.*, 2018). Digno de nota que, no método proposto por Silva *et al.* (2016), um ponto crítico notado no procedimento de extração foi a ressuspensão final do extrato após a evaporação. Tais autores ao analisarem as respostas dos analitos no extrato reconstituído com a fase móvel A observaram baixa linearidade para antiparasitários pertencentes à classe das avermectinas, triclabendazol e closantel, o que pode estar atrelado à solubilidade dos analitos mais apolares, afetada pela elevação da proporção de fase aquosa no meio. Por isso, uma nova proporção da fase orgânica (acetonitrila) na solução de reconstituição foi utilizada, aumentada para auxiliar na solubilização desses analitos mais lipofílicos, o que trouxe melhores resultados para essas substâncias. Recentemente, essa estratégia também foi adotada por Moretti *et al.* (2020). Esta situação justificou a divisão do extrato em duas alíquotas antes da evaporação: a primeira alíquota, ressuspensa após a evaporação total na fase móvel A; e a segunda alíquota, ressuspensa na fase móvel B, que era constituída por 95 % de acetonitrila.

Com o intuito de ser abrangente e para manter a detectabilidade dos analitos mais apolares, também seguimos esse preparo, que embora tenha fornecido respostas satisfatórias para analitos da classe das avermectinas apenas na detectabilidade de emamectina B1a (log P 6,72) e moxidectina (log P 5,67), forneceu melhores respostas mediante tal abordagem para 14 analitos: tildipirosina (log P 4,46), novobiocina (log P 3,41), 7-chloro-8-quinolinol (log P 2,43), 5,7-dichloro-8-quinolinol/chloroxine (log P 3,04), 5-chloro-8-hydroxyquinoline (log P 2,43), diclazuril (log P 4,23), lasalocida A (log P 7,67), 4,4'-dinitrocarbanilida (log P 3,00), robenidina (log P 3,99), trimetoprim (log P 1,28), ácido mefenâmico (log P 4,40), ácido tolfenâmico (log P 5,49), moxidectina (log P 5,67) e triclabendazol (log P 5,88).

Tanto no método A quanto no método B evitamos corridas cromatográfica curtas com o intuito de coibir eventuais problemas, tais como interferências oriundas da sobreposição de analitos. Além disso, como o gradiente inicia a corrida cromatográfica com alto teor aquoso, torna-se indispensável em matrizes complexas, num primeiro momento, a eluição de substâncias hidrofílicas que possam interferir na matriz, dificultando a coeluição com qualquer analito. Ainda, um alto quantitativo de reagentes orgânicos no final do gradiente, além de intervalos de lavagem relativamente longos,

possibilita uma limpeza satisfatória de substâncias fortemente retidas e constituintes da matriz mal eluídos, dificultando fenômenos de arraste na coluna (MARTINS *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2023).

Os modos de aquisição não-alvo (por exemplo, fullscan MS e all-ion fragmentation MS²), possibilitam a identificação da integralidade dos analitos numa amostra, considerando aqueles retidos na coluna de cromatográfica e os ionizados na fonte (RAJSKI; GÓMEZ-RAMOSA; FERNÁNDEZ-ALBA, 2017). O modo full scan, baseado no princípio scanning (JIA *et al.*, 2017) foi utilizado com o intuito de possibilitar análises retrospectivas posteriormente ou a identificação de compostos inesperados, como descrito por Moretti *et al.* (2018). Cabe destacar que o MS de varredura completa é empregado para detecção e quantificação, já o MS² apenas para identificação. Por sua vez, os dados MS² incrementam a identificação da análise (RAJSKI; GÓMEZ-RAMOSA; FERNÁNDEZ-ALBA, 2017). Ainda, foi constatado que a resolução do Orbitrap não impede resultados falso-positivos, de modo que a maneira mais simples de extirpa-los é mediante análise MS² (GÓMEZ-RAMOS *et al.*, 2015). A estratégia da utilização da AIF, ferramenta na qual todos os íons precursores (MS¹), sem discriminação, formados na fonte provenientes da varredura completa que eluem no MS são submetidos a uma varredura MS², momento no qual são enviados para a célula HCD para produzir fragmentação e gerar íons produto de modo simultâneo, gerando um espectro de “íon produto” caracterizado por uma mistura de íons composta por diferentes analitos e componentes da matriz (KAUFMANN, 2018), foi aplicada com sucesso em um estudo anterior de triagem desenvolvido por Turnipseed *et al.* (2017).

Considerando o intuito de utilizarmos um método de triagem abrangente, com reduzidos tempos analíticos e elevado quantitativo de amostras analisadas por dia de laboratório, aplicamos ionização por eletrospray positiva e negativa na mesma execução, sem comprometimento exacerbado do número de varreduras (perda de sensibilidade) e dos pontos de dados de aquisição satisfatórios por pico (≥ 8). Tal estratégia também foi adotada por outros autores, como Sardela *et al.* (2018).

A literatura científica relata que a presença de ácido fórmico beneficia o processo de ionização, promovendo a formação de íons protonados $[M+H]^+$, potencializando, dessa maneira, a resolução do pico e sensibilidade de detecção por uma fonte de ionização suave (HESI) (ZHOU *et al.*, 2018; CASEY *et al.*, 2021, JANK *et al.*, 2017; ZHANG *et al.*, 2020; CUNHA *et al.*, 2021). Já quando utilizado formato amônio, além do referido ácido orgânico, propicia a diminuição de adutos indesejados e

estabilização do pH (CHUNG; LAM, 2015; WITTENBERG; SIMON; WONG, 2017). Li *et al.* (2020) já relataram o uso deste aditivo com o objetivo de melhorar a forma cromatográfica, sobretudo em analitos eluídos em tempos de retenção mais extensos.

Como já esperado, em ambos os métodos os íons protonados foram aqueles predominantes nos espectros de varredura completa de MS, presentes na Tabela 12 (Apêndice). Acreditávamos que a existência de íons amônio pudesse impedir a formação de adutos de sódio, mais comuns em condições ácidas (ácido fórmico) para algumas moléculas ávidas por sódio, entretanto, o formiato de amônio da fase móvel não impediu a formação dos íons $[M+Na]^+$. No método A, o fato de que $[M+Na]^+$ mostraram-se os íons mais abundantes para alguns analitos pode ser atribuído à presença de grupos carboxílicos e ao efeito macrociclo dessas moléculas. Cabe destacar que este aduto de sódio é evitado por dois motivos principais: sua alta estabilidade e também sua fraca resposta à fragmentação (MOSCOU; DASENAKI; THOMAIDIS, 2019).

O uso de formiato de amônio não propiciou a formação de adutos com o íon amônio $[M+NH_4]^+$ em nenhum dos métodos, utilizando a temperatura da fonte a 350 °C. Para etopabato, salinomicina, virginiamicina M₁, dentre outros, no método A, os íons cationizados $[M+Na]^+$ mostraram-se os mais abundantes.

Para os corantes cristal violeta e verde malaquita, destacamos que eles já se encontram ionizados, pois são sais (no caso cloridratos) e dotados de um nitrogênio com carga positiva. Por isto, detectou-se a própria massa $[M]^+$ desses compostos. Para a eritromicina (método B), o íon $[M-H_2O+H]^+$ observado no método B refere-se à rápida perda de H₂O, uma vez que a molécula é muito instável em condições ácidas, o que favorece a sua desidratação, como descrito por Sismotto *et al.* (2014). Já as penicilinas dicloxacilina (método A), cloxacilina (método B), nafcilina (método A), oxacilina e penicilina V (método B), foram identificados os íons $[(M+H_2-CO)+H]^+$. Tais íons referem-se aos seus produtos de degradação formados ao serem submetidas a uma abertura do anel β-lactâmico, segundo relatado por Grunwald & Petz (2003).

Outros íons moleculares com diferentes cargas produziram melhores respostas: $[M+2H]^{2+}$ para espiramicina I (método A); $[(M-H-CH_3OH)]^+$ para dicloxacilina (método A) e também cloxacilina (método B). Além disso, íons precursores desprotonados $[M-H]^-$, foram selecionados para alguns analitos, por exemplo: 4,4'-dinitrocarbanilida, florfenicol, tianfenicol, closantel e fipronil.

Ao contrário das outras sulfonamidas, ftalilsulfatiazol, sulfamerazina, sulfadoxina e sulfacetamida foram mais sensíveis no modo negativo. Acreditamos que

tal comportamento possa ser justificado pelo pKa das substâncias e pelos efeitos de ressonância. Conforme o descrito por Qi *et al.* (2021), o modo de ionização negativo $[M-H]^-$ é mais adequado quando as substâncias apresentam grupos cloro, bromo, sulfônico, carboxílico ou hidroxila na cadeia, tendo em vista sua natureza desprotonada.

Pugajeva *et al.* (2019) observaram que, para os analitos que preponderantemente formam adutos de sódio durante a ionização, tais como coccidiostáticos e avermectinas, a etapa mais delicada é a reconstituição das amostras evaporadas. Para estes autores, a reconstituição somente em solução ácida de água/acetonitrila gerou sinais diminuídos, em razão da ionização não satisfatória das moléculas nas condições adotadas. Os estudos de Uczay *et al.* (2021) observaram que dentre as avermectinas, abamectina e a eprinomectina apresentaram sensibilidade inferior por meio da análise UHPLC-MS/MS.

Sob condições de $HESI^+$, observamos, ainda, estruturas, vias de fragmentação e íons produtos comuns, que por serem compartilhados entre determinadas classes de medicamentos veterinários (Figura 7), tornam-se essenciais para uma identificação fidedigna, como também ponderado por outros autores na literatura. Para as sulfonamidas, três íons produto típicos com m/z 156,0114, 92,0495 e 108,0444 foram comumente identificados (VOLMER, 1996; KLAGKOU *et al.*, 2003; CHICO *et al.*, 2008; MAJEWSKY; GLAUNER; HORN, 2015; XIA *et al.*, 2013). O primeiro deles é relacionado ao fragmento molecular comum a todas as sulfonamidas, qual seja a porção *p*-sulfoanilina $[C_6H_6NO_2S]^+$; o segundo, m/z 92,0495, retrata a perda do grupo sulfonil desta estrutura $[C_6H_6N]^+$ iniciadas pela protonação, proporcionando a quebra da ligação sulfonamida (CHICO *et al.*, 2008) e o terceiro, m/z 108,0444, relacionado à um processo de rearranjo molecular para a formação do íon oxo-imínico $[C_6H_6NO]^+$ (GUILLÉN *et al.*, 2017).

A sulfadoxina e a sulfadimetoxina ($C_{12}H_{14}N_4O_4S$) apresentam a m/z de 311,0809 no modo positivo, além de serem distintos isômeros estruturais. Arsand *et al.* (2018) observaram que existência dos fragmentos m/z 140,0457 $[C_5H_6N_3O_2]^+$ e 245,1023 $[C_{12}H_{13}N_4O_2]^+$ é peculiar para sulfadoxina, notada no MS^2 desta sulfonamida. Em acréscimo, considerando o logP de ambas as sulfonamidas, era esperado que a sulfadoxina, de maior polaridade (log P 0,582), eluísse anteriormente à sulfadimetoxina (logP 1,261) em uma corrida cromatográfica utilizando uma coluna de HPLC de fase reversa. No nosso estudo, para ambos os métodos, também observamos essa

característica, além do fragmento m/z 140,0455, após meio de exame cuidadoso dos espectros de massa de alta resolução.

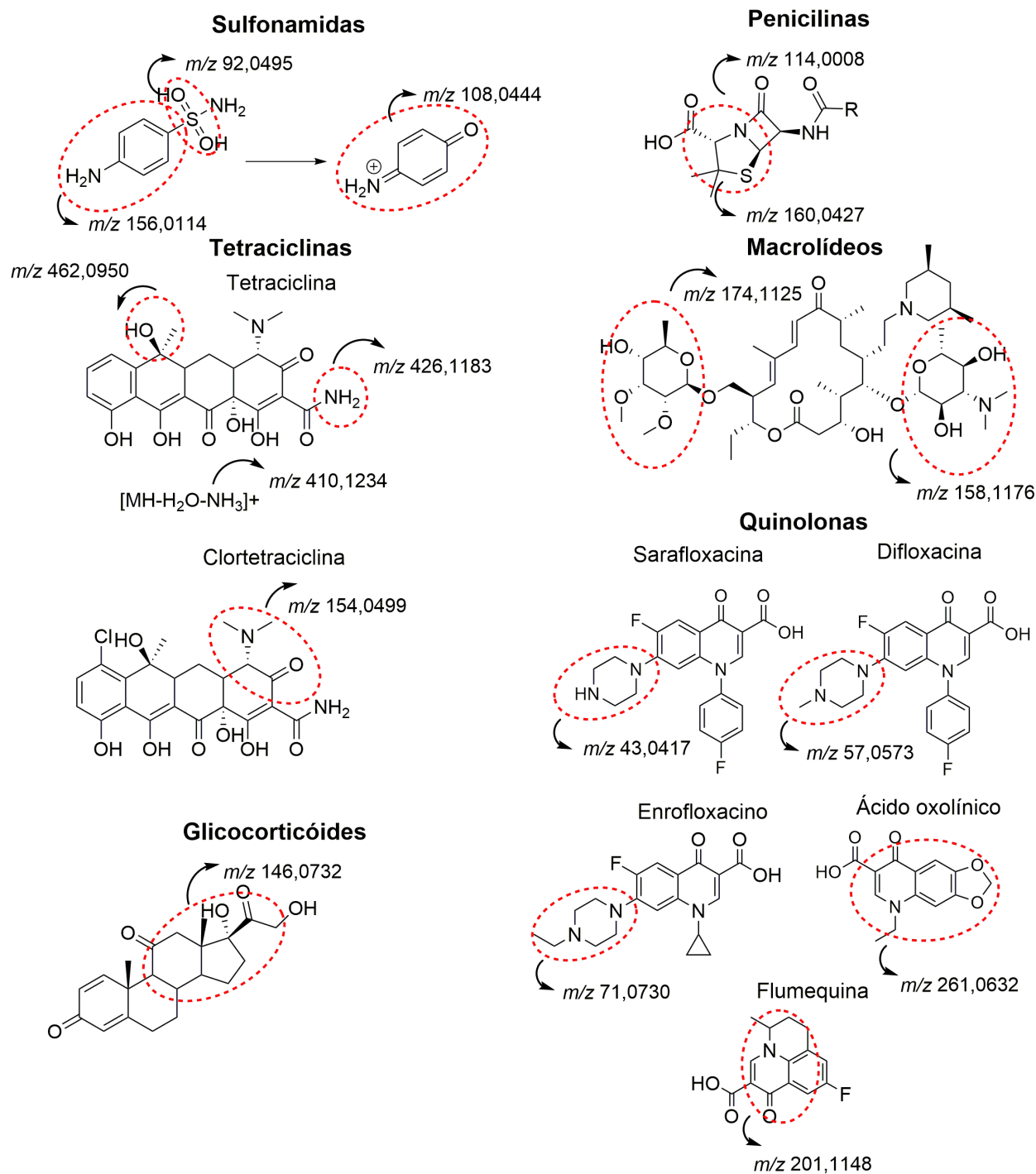
Já a estrutura básica das penicilinas é representada por um anel tiazolidínico condensado em um anel β -lactâmico com uma cadeia lateral. Aquelas aqui avaliadas compartilham um fragmento de m/z 160,0427, equivalente ao anel tiazolidínico (BORRÀS; KAUFMANN; COMPANYÓ, 2013; CHONG; HU, 2008; CHICO *et al.*, 2008). Também apresentam a presença do íon característico pela perda deste fragmento $[M+H-159]$, bem como outro de m/z 114,0008 $[C_4H_4NOS]^+$, oriundo da perda do grupo carboxílico do fragmento m/z 160,0432 $[C_6H_{10}NO_2S]^+$ (CHICO *et al.*, 2008). Por sua vez, as tetraciclinas apresentam uma estrutura constituída de esqueleto octaidrotetraceno-2-carboxamida (CHICO *et al.*, 2008). Seus padrões de fragmentação típicos são a perda neutra de uma molécula de água (m/z 18), amônia (m/z 17) ou ambas $[MH-H_2O-NH_3]^+$ (m/z 35), com íons produto característicos em m/z 462,0950, 426,1183 ou 410,1234, nesta ordem (CHICO *et al.*, 2008; SOLLIEC; ROY-LACHAPELLE; SAUVÉ, 2015). Ademais, a abundância de um fragmento comum de m/z 154,0499 $[C_7H_8NO_3]^+$ também foi levada em consideração na identificação de tetraciclina e clortetraciclina (CHICO *et al.*, 2008; KHONG; HAMMEL; GUY, 2005; SHAO *et al.*, 2007).

Os macrolídeos pertencem à família das lactonas macrocíclicas caracterizando-se por possuir um anel de 12, 14 ou 16 membros e porções de açúcar ligadas a elas mediante uma ligação glicosídica (CHICO *et al.*, 2008). Por isso, em geral, a perda dessas porções de açúcar produz o íon fragmento mais intenso a ser verificado. Ainda, as porções de açúcar podem gerar íons produto, revelado pela presença de íons em m/z 174,1125 $[C_8H_{16}NO_3]^+$ (16 carbonos, micinose) e 158,1176 $[C_8H_{16}NO_2]^+$ (para 14 ou 15 átomos de carbono), característicos às duas porções de açúcar [o-desosamina+H]⁺ e [desosamina+H]⁺, nesta ordem (ZHOU *et al.*, 2017; STOEV; NAZAROV, 2008; HAMMEL *et al.*, 2008; CHICO *et al.*, 2008).

Por fim, nas quinolonas, o íon fragmento mais intenso esperado é o $[MH-H_2O]$ e a perda de CO_2 (monitoramento de perda neutra m/z de 44) (VOLMER, 1996; CHICO *et al.*, 2008). Para as quinolonas que contém um anel piperazinil, outros íons produto esperados são: $C_2H_5N^+$ (m/z 43,0417) para sarafloxacina, $C_3H_7N^+$ (m/z 57,0573) para difloxacina e $C_4H_9N^+$ (m/z 71,0730) para enrofloxacina (HERMO; BARRÓN; BARBOSA, 2008; CHICO *et al.*, 2008). O ácido oxonílico e a flumequina, por não apresentarem um anel piperazinil, expressam uma menor fragmentação. Além da $[MH-H_2O]$, os íons em m/z 261,0632 e 201,1148 são os fragmentos mais intensos notados para ácido oxonílico

$[C_{13}H_{11}NO_5]^+$ e flumequina $[C_{13}H_{15}NO]^+$, nesta ordem (CHICO *et al.*, 2008). Já glicocorticóides, como prednisona, geram um fragmento específico $[C_{10}H_{10}O+H]^+$, correspondente a m/z 147,0804, cuja relação à clivagem da sua estrutura ciclopentano-poli-hidrofenantreno é suposta pela literatura (Li *et al.*, 2020).

Figura 7 – Vias de fragmentação e íons produtos comuns selecionados a partir de condições de HESI⁺ para as diferentes classes de medicamentos veterinários



5.2 PROCEDIMENTOS DE EXTRAÇÃO E *CLEAN-UP*

O desenvolvimento de práticas que além de objetivarem a inovação, contemplem a sustentabilidade, ou seja, a preservação do meio ambiente, tornou-se uma das principais diretrizes da comunidade científica (CAMPANHOLI *et al.*, 2022). A partir deste viés, nosso intuito consistiu na exploração de métodos de triagem qualitativa de alto rendimento e frequência analítica, porém, de baixa complexidade, capazes de contemplar os princípios da química analítica verde. Isto é, reduzir o volume de reagentes, materiais e consequente geração de resíduos, bem como as determinações simultâneas e multielementares (KOEL; KALJURAND, 2021; GAŁUSZKA; MIGASZEWSKI; NAMIEŚNIK, 2013; KOEL, 2016; ARMENTA; GARRIGUES, GUARDIA, 2015), estas últimas relacionadas à economia de tempo, trabalho e custo por amostra (CIFUENTES, 2012; GARCÍA-CAÑAS *et al.*, 2012). Destacamos que em tais métodos utilizamos aquilo que tínhamos à nossa disposição (equipamentos, reagentes e insumos), objetivando a sua aplicação na intensa rotina de um laboratório oficial brasileiro.

Ao considerarmos que o músculo é o principal tecido consumido, seu papel para a vigilância e controle de resíduos adquire primordial importância (KINSELLA *et al.*, 2009). Todavia, tal matriz é extremamente complexa, pois apresenta, em média, 72 % de água, 21 % de compostos nitrogenados (principalmente proteínas), 5 % de lipídios, dentre outros elementos (KAUFFMAN, 2012). Por isso, ponto de vista analítico a extração eficiente de amostras e a limpeza seletiva deste alimento são desafiadoras, de maneira que a remoção de compostos co-extraídos da matriz é a resposta para uma análise confiável dos resíduos (MEHL *et al.*, 2021).

Kaufmann *et al.* (2017) relataram que métodos modernos multirresíduos de medicamentos veterinários examinam usualmente mais de 100 compostos, exigindo, assim, a adoção de procedimentos genéricos, já que os compostos multiclasse apresentam propriedades físicas e químicas bastante distintas. Neste aspecto, o desafio inicial na análise de alimentos é a extração dos compostos alvo das matrizes (BERENDSEN *et al.*, 2013). Aqui, selecionamos a metodologia proposta por Dasenaki *et al.* (2015), que identificaram, em tecido de peixe, 143 produtos farmacêuticos veterinários utilizando cromatografia líquida de alta performance quadrupolo espectrometria de massa de tempo de voo (UHPLC-QTOF MS) (método A). Além disso, selecionamos o

método realizado por este laboratório, proposto por Silva *et al.* (2017), que apesar de ter identificado e quantificado 27 antiparasitários das classes avermectinas, benzimidazóis e nitroimidazóis, mostra-se promissor se adaptado a uma aplicação multigrupos, pois as substâncias analisadas apresentam uma ampla gama de coeficiente de partição (log P): avermectinas, variando de 5,56 a 6,724 para eprinomectina e emamectina; benzimidazóis variando de 1,566 a 7,713 para albendazol sulfóxido e closantel e nitroimidazóis variando de -1,277 a 1,474 para metronidazol hidróxido e ipronidazol. Cabe destacar que a classe das avermectinas compromete demasiadamente a escolha de um extrator de amostra e um procedimento de *clean-up* consideráveis (TURNIPSEED *et al.*, 2017).

A Tabela 8 apresenta uma avaliação entre os dois procedimentos analíticos em amostras de músculo bovino propostos no presente estudo, em termos de complexidade da técnica/gasto de tempo, peso da amostra, consumo de solvente e de soluções e quantidade de adsorvente.

Tabela 8 – Resumo geral dos dois procedimentos analíticos e seus resultados

Parâmetro	Resultado		Critério	Avaliação	
	Método A	Método B		Método A	Método B
Descrição	Extração sólido-líquido usando uma mistura de solventes, assistida por ultrassom; <i>clean-up</i> em baixa temperatura e hexano; análise por UHPLC-Q-Orbitrap	Método QuEChERS - extração com acetonitrila usando uma mistura de sais (d-SPE) e assistida por ultrassom; <i>clean-up</i> e centrifugação; análise por UHPLC-Q-Orbitrap	Menos complexidade possível	Menos etapas	Mais etapas
Complexidade da técnica/consumo de tempo	Mais tempo	Menos tempo	Menor tempo possível por amostra		
Massa da amostra	1 g	5 g	Menor possível	Menor consumo	Maior consumo

Parâmetro	Resultado		Critério	Avaliação	
	Método A	Método B		Método A	Método B
Consumo de solvente	2 mL ACN; 2 mL MeOH; 1 mL hexano	10 mL de ACN acidificada com 2 % v/v de ácido acético	Menor possível	Menor consumo	Maior consumo
Consumo de soluções	2 mL solução aquosa de EDTA 0,1 % (p/v), 0,5 mL de solução aquosa de ácido fórmico 0,01 %/ MeOH (75:25 v/v)	Extrato aquoso: 1 mL de fase móvel A; Extrato orgânico: 1 mL de fase móvel B	Menor possível	Maior consumo	Menor consumo
Quantidade de adsorvente	Nenhuma	Na ₂ SO ₄ (4 g); NaCl (2 g); MgSO ₄ (250 mg); C18 (250 mg)	Menor possível	Nenhum consumo	Maior consumo

Nesta pesquisa, uma maior capacidade de extração para os analitos foi evidenciada pelo método B, em que detectados 116 medicamentos veterinários em contraste aos 106 do método A. Deve-se enfatizar que, por meio da inspeção visual, os extratos de ambas as metodologias eram límpidos, entretanto, os resultados com o método QuEChERS sugerem que este proporcionou uma limpeza mais significativa, gerando efeitos de matriz reduzidos e melhores resultados na validação no menor nível enriquecido para a maioria dos analitos.

Observamos que nas análises de resíduos de medicamentos em alimentos de origem animal, a acetonitrila é o solvente mais recorrente (STOLKER *et al.*, 2008; TURNIPSEED *et al.*, 2014; BOIX *et al.*, 2014), possibilitando a precipitação de proteínas, a desnaturação enzimática, a minimização da co-extração de substâncias da matriz, como os lipídeos, além de fornecer recuperações elevadas de extração (KAUFMANN *et al.*, 2008; CHIAOCHAN *et al.*, 2010; KAKLAMANOS; VICENT; HOLST, 2013; KANG *et al.*, 2014). A literatura científica relata que a eficiência da extração por meio da acetonitrila pode ser ainda maior quando utilizada em condições ácidas (KANG *et al.*, 2014). Entretanto, foi sugerido que este solvente não extrai o bastante os analitos polares (KAUFMANN *et al.*, 2011).

Por sua vez, o metanol que também pode ser aplicado nesse processo, em geral, extrai em excesso os compostos da matriz, fato este que sobrecarrega a etapa de limpeza (KAUFMANN *et al.*, 2008). Por outro lado, em alguns casos, o metanol, por ser mais polar em relação a acetonitrila, pode ser mais adequado para conseguir respostas mais elevadas de β -lactâmicos e tetraciclina (DASENAKI; THOMAIDIS, 2015). Digno de nota que a utilização de ácido fórmico em água é bem estabelecida por acarretar uma degradação rápida das penicilinas monobásicas (MASTOVSKA; LIGHTFIELD, 2008). Por exemplo, Turnipseed *et al.* (2017) ao utilizarem como solvente extrator ácido fórmico em acetonitrila na concentração de 0,2 ou 1 % na análise de multirresíduo de medicamentos veterinários em salmão.

Em muitos casos, considera-se positiva a adição de EDTA à solução de extração, como estratégia de sua melhoria e recuperação de alguns analitos, sobretudo as tetraciclina, uma vez que tais compostos podem formar complexos com os cátions bi e trivalentes, capazes de comprometer a sua extração. Este agente quelante interrompe essas interações ao competir com tais antimicrobianos (BITTENCOURT *et al.*, 2012; LOPES *et al.*, 2012; FREITAS; BARBOSA; RAMOS, 2014). Para além das tetraciclina, resultados positivos também já foram relatados para benzimidazóis, sulfonamidas, macrolídeos (LOPES *et al.*, 2012) e fluoroquinolonas (GROS; RODRÍGUEZ-MOZAZ; BARCELÓ, 2013). Nos experimentos de Xu *et al.* (2019) foi utilizada a adição de Na₂EDTA no procedimento de extração, bem como a troca de MgSO₄ por Na₂SO₄ para solucionar os problemas de quelação. Além da presença de EDTA, destacamos que solubilidade das tetraciclina é mais elevada em alcoóis (solventes mais polares) como MeOH e etanol, variando em outros solventes orgânicos, tais como acetato de etila (EtOAc), acetona e ACN (MITSCHER, 1978). Destacamos que no método A, tanto a adição de 2 mL de uma solução formada por EDTA a 0,1 % (p/v) em água com ácido fórmico 0,1 % (v/v) quanto a mistura de MeOH e ACN pode ter favorecido a extração desta classe de antimicrobianos. Por outro lado, essa solução de EDTA pode ter sido responsável por um maior tempo na etapa da evaporação do extrato até a secura, impactando no tempo de preparo de amostra quando comparado com o método B, que necessita pesar sais, por exemplo.

Essa combinação destes mesmos solventes e o volume final de 6 mL de extração foi utilizada no estudo anterior de Dasenaki & Thomaidis (2015). Tais autores verificaram que a maior quantidade do solvente aquoso privilegiou a extração daquelas substâncias mais polares ($\log P < 2$), por exemplo, os antimicrobianos β -lactâmicos,

quinolonas e tetraciclina. Por outro lado, observaram que os analitos mais hidrofóbicos, ou seja, os anti-inflamatórios não hormonais, os coccidiostáticos e os benzimidazóis e morantel, nitroxinil, oxiclozanida, não obtiveram recuperação adequada. Sobre os anti-inflamatórios não hormonais, alguns autores destacaram que sua baixa recuperação pode ser oriunda da ausência de uma etapa de hidrólise no preparo da amostra, uma vez que tais substâncias se ligam às proteínas, sendo devida a desconjugação dos analitos (CASTRO; SILVA, 1997; CLARK *et al.*, 2002).

Como forma de aumentar a eficiência da extração, a utilização da energia ultrassônica possibilita transformações químicas e físicas (MARTINES; DAVOLOS; JAFELICCI JUNIOR, 2000) e, mediante um banho ultrassônico, por exemplo, pode contribuir para uma liberação eficiente dos analitos da matriz (DASENAKI; THOMAIDIS, 2015), ao melhorar a desagregação das células (BITTENCOURT *et al.*, 2012). Kemmerich *et al.* (2020) reportaram que uma extração acompanhada por ultrassom de 15 min (30 °C/40 Hz) foi crucial para abranger um maior quantitativo de compostos, além de potencializar os resultados de recuperação, com boa precisão e sem acréscimo de tempo no ultrassom.

No tocante à etapa de *clean-up*, o hexano foi utilizado para reduzir o teor de lipídeos no extrato, ao desengordurar a amostra (CHIAOCHAN *et al.*, 2010; DASENAKI; THOMAIDIS, 2015) e, conseqüentemente, diminuir tais interferentes na análise (REITAS; BARBOSA; RAMOS, 2014). Em um estudo desenvolvido por Rizetti *et al.* (2018), a adição de hexano durante a extração proporcionou uma redução na resposta de UHPLC-MS/MS de lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas), exceto a eprinomectina. Tal fato pode ser justificado pela semelhança da polaridade dos referidos compostos com o hexano, já que também são apolares. Além disso, pode justificar a não detecção desses compostos pelo método A no presente estudo.

Já a partição à baixa temperatura, outra estratégia de limpeza, permite a separação de co-extrativos gordurosos presentes nos extratos provenientes dos alimentos de origem animal (GOULART *et al.*, 2008), além da precipitação de proteínas restantes (DASENAKI; THOMAIDIS, 2015), uma vez que, a partir do congelamento da fase aquosa, tais sólidos (gordura e proteínas) ficam retidos na fase congelada (VIEIRA; NEVES; QUEIROZ, 2007).

O ultracongelamento a -60 °C combinado a uma centrifugação refrigerada subsequente foi relatado no estudo de Molognoni *et al.* (2018). Já Martins *et al.* (2014) propuseram a refrigeração do extrato (-18 °C por 30 min). Por sua vez, Oliveira *et al.*

(2019) adotaram a temperatura de -20 °C, por 1 h. Destacamos que o método A original, conforme descrito por Dasenaki *et al.* (2015), estipulava a temperatura de congelamento de -12 °C, por 12 h, para a matriz peixe. Aqui, aplicamos com sucesso a redução do tempo de espera para 1 h na temperatura de -80°C, uma ótima estratégia para redução do tempo de procedimento.

O funcionamento do QuEChERS baseia-se nos procedimentos de extração e limpeza, normalmente em dois ciclos de separação de fases por centrifugação (QI *et al.*, 2021). A extração consiste na adição de acetonitrila, seguida de partição com sais secantes, com o intuito de promover o efeito *salting-out*, isto é, o equilíbrio entre uma camada aquosa e orgânica. Na sequência, a etapa de limpeza, por meio da extração em fase sólida dispersiva (d-SPE, do inglês *Dispersive Solid Phase Extraction*), ocorre mediante a combinação de sorventes e sais porosos com o intuito de remover os interferentes da matriz (ANASTASSIADES *et al.*, 2003; RAHMAN *et al.*, 2017; ISLAS *et al.*, 2017). Ainda que considerada uma técnica simples, sua eficácia está atrelada às propriedades do analito alvo, composição da matriz, além dos equipamentos e técnicas analíticas disponíveis no laboratório (LEHOTAY *et al.*, 2010; PERESTRELO *et al.*, 2019).

Neste processo, a extração com acetonitrila e sais está relacionada à promoção da separação das fases orgânica e aquosa, além do efeito *salting-out*, procedimento este rápido, fácil e de baixo custo (KOLBERG *et al.*, 2011; PRESTES; ANDAIME; ZANELLA, 2011). Os resultados da pesquisa de Zhang *et al.* (2015) demonstraram que a adição de acetato de sódio ou MgSO_4 reduziu a recuperação de quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas e macrólídeos, mais acentuadamente ainda para as tetraciclinas, em razão da formação de precipitação complexa entre Mg^{2+} e tais substâncias. Para idênticos entraves de quelação de macrólídeos e tetraciclinas no procedimento de extração, Jia *et al.* (2014) optaram pelo Na_2SO_4 ao invés do usual MgSO_4 .

Zhao *et al.* (2017) avaliaram que a eficiência de extração de β -lactâmicos, lincomicina, quinolonas, tetraciclinas, bem como a estabilidade de quinolonas e tetraciclinas foram notadamente afetadas pelo acréscimo de sais minerais, ou seja, recuperação e precisão deficientes. Além disso, MgSO_4 não se mostrou uma boa opção para tetraciclinas e quinolonas, já que o íon metálico divalente (Mg^{+2}) afeta a extração de tetraciclinas e o sulfato de magnésio anidro apresenta fácil coagulação.

Por outro lado, o sulfato de sódio está associado a melhora dos percentuais de recuperação dos analitos polares (ANDERSSON; PÅLSHEDEN, 1991; HIEMSTRA;

KOK, 2007). Já o NaCl tem a função de controlar a polaridade do solvente de extração com consequente aumento da seletividade da mesma (REJCZAK; TUZIMSKI, 2015). Quando associado ao MgSO₄, proporciona uma melhor separação de fases, bem como a diminuição de componentes co-extraídos da matriz (GONZÁLEZ-CURBELO *et al.*, 2015).

Em uma análise de diferentes classes de antimicrobianos, anti-inflamatórios, antiparasitários e tranquilizantes, totalizando 105 substâncias em carne, peixe, leite, ovos e gordura, Desmarchelier *et al.* (2018) utilizaram uma mistura de sais composta por sulfato e cloreto de sódio, já que existem relatos de que o sulfato de magnésio induz a quelação de quinolonas. Em acréscimo, o sulfato de magnésio, da mesma maneira que o de sódio, apresenta baixa pressão de vapor e pode se depositar na fonte da espectrometria de massas e até mesmo no analisador, acarretando prejuízo no desempenho do equipamento. Pugajeva *et al.* (2019) também avaliaram uma etapa de *salting-out* com adição de NaCl e MgSO₄ durante o processo de extração, oportunidade em que descreveram que a referida etapa ocasionou recuperações diminuídas para os antimicrobianos das classes quinolonas e macrolídeos, antiinflamatórios não hormonais, antiparasitários e anticoccidianos, propiciando recuperações inferiores a 50 %.

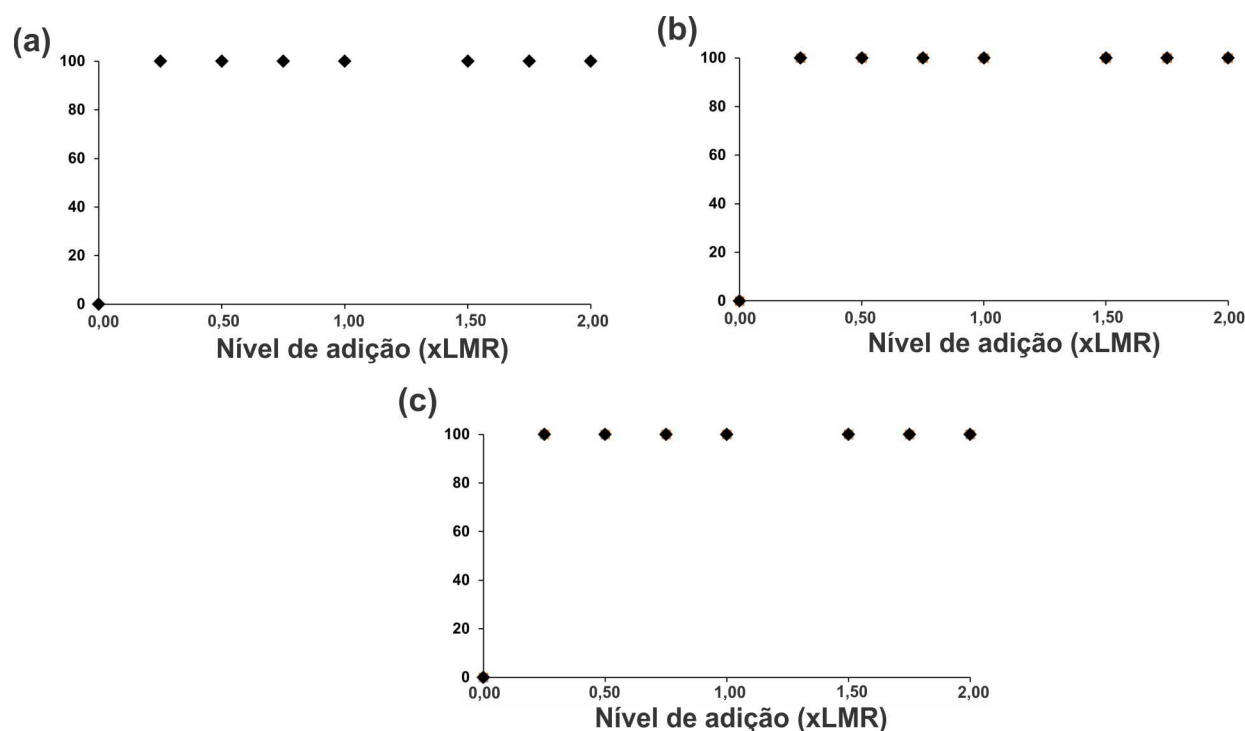
Em relação à limpeza do extrato sobrenadante (*clean-up*) por meio da d-SPE, cabe destacar que a escolha do sorvente ideal deve ser testada por meio da remoção de interferentes co-extraídos da matriz no extrato em acetonitrila (GONZÁLEZ-CURBELO *et al.*, 2015), em que os sorventes são utilizados conforme a natureza química dos analitos (PERESTRELO *et al.*, 2019). Nesse processo, a adição de sílica modificada com C18 está associada à remoção de elevados teores de lipídeos (≥ 2 %), promovendo uma limpeza ainda mais eficiente (LEHOTAY; MATOVSKÁ, 2005; LEHOTAY *et al.*, 2010).

5.3 VALIDAÇÃO (ABORDAGEM SCREENING QUALITATIVA)

Após a avaliação inicial do desempenho do método e determinação da faixa de concentração por meio de testes preliminares, nos sete níveis (intervalo de 0,25 a 2,0 x LMR) os resultados indicaram que grande parte das substâncias já apresentava 100 % de respostas positivas. Dessa forma, não foi possível a utilização de uma regressão logística usando um modelo não linear generalizado, como o proposto por Gondim *et al.*

(2014), para estimar o intervalo de concentração do analito e sua região de perda de confiabilidade (Figura 8). Para o emprego de tal modelo seria obrigatória a fortificação de amostras brancas abaixo de 0,25 x, ou seja, do menor nível avaliado ($\frac{1}{4}$ do limite regulamentado).

Figura 8 – Resultados experimentais em função das concentrações avaliadas e equações obtidas por regressão logística não linear do tipo logito e probito para enrofloxacino $[M+H]^+$, analisada pelo método A (8a), novobiocina $[M+H]^+$ (extrato orgânico – 8b), e tianfenicol $[M-H]^-$ (extrato aquoso – 8c), analisados pelo método B



Portanto, na prática, não achamos interessante avaliar abaixo do menor nível avaliado, pois o método já demonstrou sensibilidade suficiente para diversas substâncias. Nesse sentido, assumimos que a estratégia proposta não se mostrou adequada para nosso propósito de triagem, considerando a matriz da amostra, bem como o amplo escopo analítico analisado por métodos analíticos cromatográficos e espectrométricos de massa Q-Exactive™ Orbitrap.

É importante destacar que a capacidade de detecção necessita atender aos métodos de quantificação do laboratório, para os quais o limite de quantificação normalmente equivale a 0,25 x do valor LMR do analito. Portanto, inexistente a exigência de detecção de um analito em nível que não é capaz de ser mensurado pelos métodos de quantificação (MARTINS *et al.*, 2014).

Assim, achamos mais apropriado seguirmos as diretrizes para a validação de métodos de triagem usados para análise de resíduos de medicamentos veterinários desenvolvidas pelos Laboratórios de Referência da Comunidade Europeia (EUROPEAN COMMISSION, 2010), já aplicados com sucesso usando cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas na análise multi-resíduos de medicamentos veterinários em diferentes matrizes de origem animal (ROBERT *et al.*, 2013; MARTINS *et al.*, 2014; MORETTI *et al.*, 2018; GASPAR *et al.*, 2019; HOU *et al.*, 2020; SALIS *et al.*, 2022).

5.3.1 Seletividade/Especificidade

A partir da seletividade torna-se viável a melhoria do método de preparo das amostras, além das condições cromatográficas e de MS, ainda antes do início da validação do método (OLIVEIRA *et al.*, 2019). Neste estudo, a seletividade/especificidade dos métodos foi assegurada, pois diferenciadas com êxito as amostras negativas, mediante inspeção dos cromatogramas das 20 amostras em branco de músculo bovino, as quais não apresentaram nenhuma interferência de matriz no tempo de retenção dos nossos analitos que fosse capaz de gerar um sinal falso positivo, comprometendo a identificação de cada analito.

Ainda que a seletividade de determinado método não represente uma propriedade a ser considerada de uma técnica instrumental, mas sim de um procedimento analítico (MORETTI *et al.*, 2016), a aquisição de massa exata de determinado composto pode ser adotada como critério seletivo para sua identificação (KAUFMANN *et al.*, 2017), um requisito essencial para matrizes complexas ou substâncias de baixa concentração (BORRÀS; KAUFMANN; COMPANYÓ, 2013). Kaufmann *et al.* (2021) observaram que a combinação de Q-HRMS direcionado e detecção de HRMS por meio da varredura completa, oportunidade em que uma unidade de massa quadrupolo seleciona o precursor, possibilitou uma seletividade maior que aquela de MS/MS baseado em massa unitária. No que lhe concerne, a seletividade HRMS é definida pelo poder de resolução e precisão de massa do instrumento em conjunto com a janela de extração de massa delimitada pelo usuário (KAUFMANN, 2020), sendo que instrumentos como o Orbitrap permitem um alto poder de resolução ($m/\Delta m_{50\%} > 100,000$ resolving power) e precisão de massa (< 5 ppm), o que assegura uma correta identificação da fórmula química dos íons pseudomoleculares (VANINI *et al.*, 2020).

Segundo Kaufmann *et al.* (2015), o uso de um íon precursor e um único íon produto de HRMS também pode ser o bastante para uma confirmação. Conforme já descrito na seção de materiais e métodos, nesta pesquisa, optamos por delinear um critério adicional mais rigoroso, que contribui com informações adicionais na identificação e incremento da seletividade/especificidade, ao diminuir o número de resultados falso-positivos. Apesar de alguns analitos demonstrem tempos de retenção semelhantes, a aplicação de UHPLC aliada a outras informações destinadas à identificação dessas substâncias, à exemplo dos dados de fragmentação (pelo menos dois) (LÓPEZ *et al.*, 2014, KAUFMANN *et al.*, 2017) e padrão isotópico (KAUFMANN; WALKER; MOL, 2016), obtidos pelo sistema Q-Exactive MS, no modo Full-MS, com uma resolução de massa estabelecida de 35.000, aliada a resolução de massa de 17.500 FWHM no modo AIF direcionado, demonstrou uma seletividade bastante para medir um m/z com quatro casas decimais, bem como atendeu aos pontos de identificação preconizados pela União Europeia.

Ainda, os resultados dos experimentos de Rajski, Gómez-Ramosa e Fernández-Alba (2017), considerando o íon MS full-scan, o íon MS full-scan e um fragmento MS^2 , e o íon MS full-scan e dois fragmentos MS^2 , revelaram a presença de 297 falsos positivos. Por sua vez, 7 falsos positivos foram encontrados no segundo caso, e ao considerarem o íon MS full-scan e dois fragmentos MS^2 , o total de falso-positivos reduziu para somente 4. Estes autores ainda destacaram a possibilidade de um número ainda menor de falsos positivos se programada análises por uma segunda injeção, utilizando uma janela estreita (1 Da) de isolamento do precursor.

Embora Molognoni *et al.* (2020) relatarem que as substâncias de baixa massa molecular são passíveis a transições interferentes na análise LC-MS, oriundas de matrizes complexas, como carnes, em nosso estudo, o HRMS proporcionou resultados seletivos do método, evidenciando a adequação desta técnica analítica à finalidade de triagem qualitativa.

5.3.2 Capacidade de detecção de triagem (CC β)

Considerando o critério de $CC\beta$ para triagem de $0,5 \times LMR$, foram identificados adequadamente e considerados totalmente validados 68 (43,3 %) analitos no método B e 54 (34,4 %) no método A.

A Tabela 9 apresenta os resultados de validação para a triagem multiclasse de medicamentos veterinários, com base nos parâmetros de seletividade e $CC\beta$, avaliados em diferentes proporções do LMR de cada analito, em 20 amostras, para o método A e método B.

Grupo/Classe – Substância Farmacologicament e Ativa	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	CCβ (0.50 LMR) (µg Kg ⁻¹)	Método A								Método B						
			Parâmetro de validação								Parâmetro de validação						
			Seletividade		CCβ						Seletividade		CCβ				
			Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)								Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)						
			0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	
Antimicrobianos/ Aminoglicosídeos																	
Amicacina	500	250															
Apramicina	1000	500															
Dihidroestreptomicina	600	300															
Espectinomicina	500	250															
Estreptomicina	500	250															
Gentamicina (C ₁ , C _{1a} , C ₂ -C _{2a})	100	50															
Higromicina B	500	250															
Kanamicina A	100	50															
Neomicina B	500	250															
Tobramicina	500	250															
Antimicrobianos/ Anfenicóis																	
Cloranfenicol	0,3	0,15								20		8	9	11	13	18	20
Florfenicol	200	100	20	20	20	20	20	20	20	20		20	20	20	20	20	20
Tianfenicol	50	25	20	12	15	16	17	20	20	20		20	20	20	20	20	20
Antimicrobianos/ Beta-lactâmicos																	

Grupo/Classe – Substância Farmacologicament e Ativa	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	CCβ (0.50 LMR) (µg Kg ⁻¹)	Método A								Método B						
			Parâmetro de validação								Parâmetro de validação						
			Seletividade	CCβ							Seletividade	CCβ					
			Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)								Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)						
			0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	
Amoxicilina	50	25															
Ampicilina	50	25	20	2	14	16	20	20	20	20		0	5	11	13	17	20
Cefalexina	200	100	20	9	15	18	20	20	20	20		0	0	7	15	17	20
Cefalônio	10	5															
Cefapirina	50	25	20	0	0	0	2	18	16	20		4	13	18	19	20	20
Cefazolina	50	25								20		0	0	6	14	18	18
Cefoperazona	50	25								20		10	18	20	20	20	20
Cefquinoma	50	25	20	0	0	2	4	8	4	20		7	12	16	19	20	20
Cloxacilina	300	150	20	2	7	13	19	18	18	20		20	20	20	20	20	20
Dicloxacilina	300	150	20	18	18	16	20	20	20	20		20	18	20	20	20	20
Nafcilina	300	150	20	19	20	20	20	20	20								
Oxacilina	300	150	20	18	18	20	20	20	20	20		20	20	20	20	20	20
Penicilina G	50	25	20	20	20	20	20	20	20	20		19	20	20	20	20	20
Penicilina V	25	12,5	20	4	10	13	17	20	20	20		5	9	11	17	20	20
Antimicrobianos/ Lincosamidas																	
Clindamicina	50	25	20	13	20	19	20	19	20	20		20	20	20	20	20	20
Lincomicina	100	50	20	0	2	8	20	20	20								
Antimicrobianos/ Macrolídeos																	
Azitromicina	50	25								20		20	20	20	20	20	20

Grupo/Classe – Substância Farmacologicament e Ativa	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	CCβ (0.50 LMR) (µg Kg ⁻¹)	Método A							Método B						
			Parâmetro de validação							Parâmetro de validação						
			Seletividade							Seletividade						
			CCβ							CCβ						
			Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)							Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)						
			0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00
Eritromicina A	200	100	20	10	16	20	20	20	20							
Espiramicina I	200	100								20			20	20	20	20
Tilmicosina	100	50	20	6	14	15	16	18	18	20			18	18	19	20
Tilosina A	100	50	20	0	3	4	7	13	14	20			19	19	20	20
Antimicrobianos/ Quinolonas- Fluoroquinolonas																
Ácido Nalidíxico	20	10	20	20	20	18	20	20	20	20			20	20	20	20
Ácido Oxolínico	100	50	20	20	20	18	20	20	20							
Ciprofloxacina	100	50	20	18	20	20	20	20	20	20			20	20	18	20
Danofloxacina	200	100	20	17	18	20	20	20	20	20			20	20	20	20
Difloxacino	400	200	20	20	16	16	20	18	20	20			20	20	20	20
Enrofloxacin	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20			20	20	20	20
Flumequina	500	250	20	20	20	20	20	20	20	20			20	20	20	20
Norfloxacina	20	10	20	20	20	20	20	20	18	20			20	20	20	20
Sarafloxacina	10	5	20	9	13	15	19	20	20	20			20	20	20	20
Antimicrobianos/ Sulfonamidas																
Sulfaclopiridazina	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20			20	20	20	20
Sulfadiazina	100	50	20	17	18	20	20	20	19							
Sulfadimetoxina	100	50	20	19	20	20	20	20	20	20			20	20	20	20
Sulfadoxina	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20			20	20	20	20

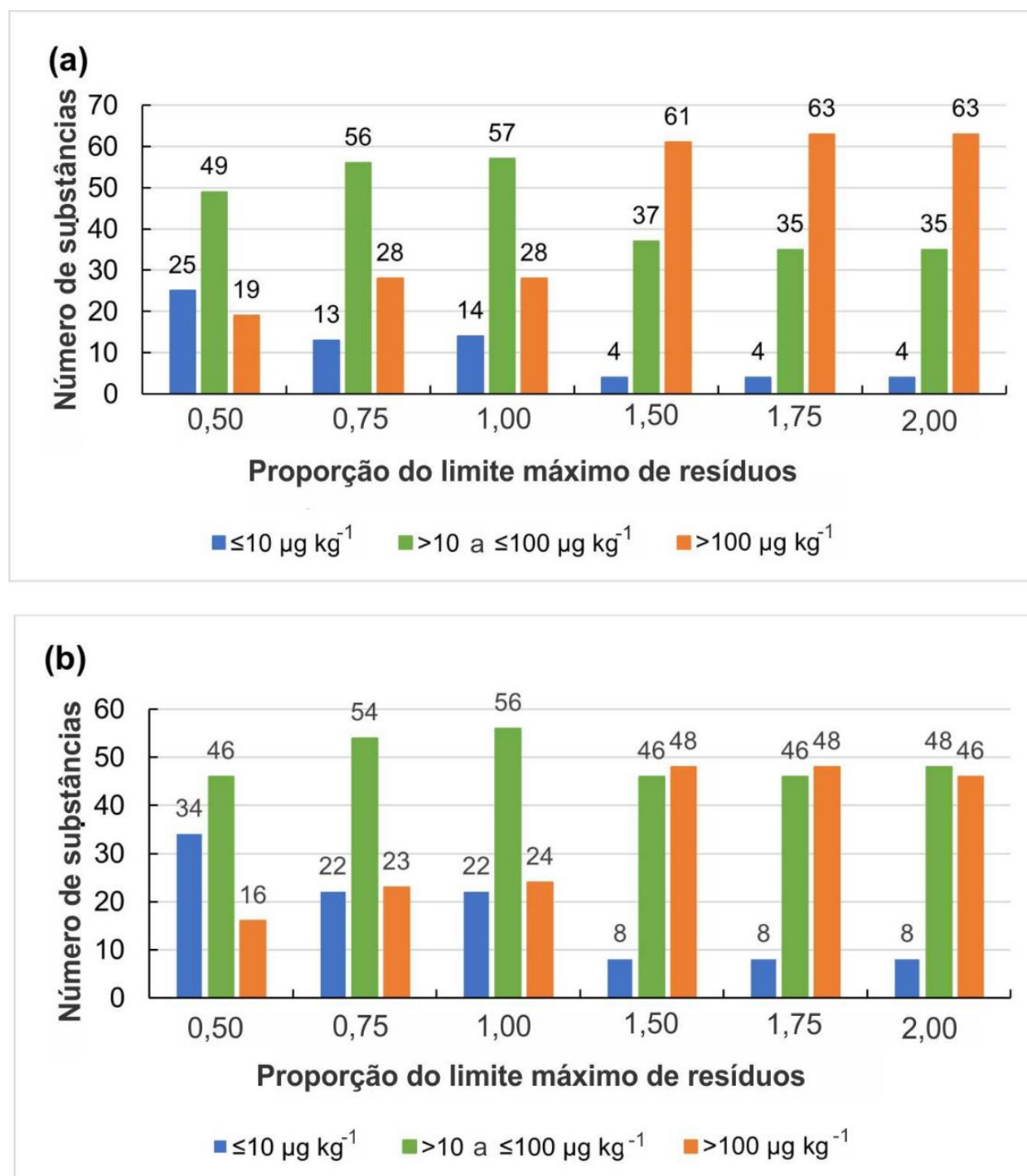
Grupo/Classe – Substância Farmacologicament e Ativa	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	CCβ (0.50 LMR) (µg Kg ⁻¹)	Método A								Método B							
			Parâmetro de validação								Parâmetro de validação							
			Seletividade	CCβ							Seletividade	CCβ						
				Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)								Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)						
				0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00		0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00
4,4'-Dinitrocarbanilida – DNC	4000	2000	20		12	20	16	20	20	20	20							
Robenidina	200	100																
Salinomicina	20	10	20		0	0	0	4	5	9	20		19	20	20	20	20	
Toltrazuril	100	50	20		13	15	16	16	17	17								
Trimetoprim	50	25									20		20	20	20	20	20	
Anti-inflamatórios/ Esteroidais																		
Prednisolona	4	2									20		20	20	20	20	20	
Prednisona	4	2																
Anti-inflamatórios Prospecção/ Esteroidais																		
Acetato de Isoflupredona/ 9-Fluoroprednisolona	10	5																
Flumetasona	10	5									20		10	17	18	20	20	
Anti- inflamatórios/Não Esteroidais																		
Ácido Mefenâmico	20	10	20		18	20	20	20	20	20	20		16	18	18	19	20	
Ácido Tolfenâmico	50	25	20		19	20	20	20	20	20	20		9	10	17	18	20	
Carprofeno	500	250	20		20	20	20	20	20	20								
Cetoprofeno	50	25	20		0	2	2	4	6	12	20		20	20	20	20	20	

Grupo/Classe – Substância Farmacologicament e Ativa	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	CCβ (0.50 LMR) (µg Kg ⁻¹)	Método A							Método B							
			Parâmetro de validação							Parâmetro de validação							
			Seletividade	CCβ						Seletividade	CCβ						
			Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)							Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)							
			0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	
Diclofenaco	5	2,5								20		18	18	19	20	20	20
Flunixinina	20	10	20		20	20	20	20	20	20		10	12	18	17	20	20
Indometacina	20	10								20		20	20	20	20	20	20
Meloxicam	20	10	20		20	20	20	20	20	20		0	0	2	4	8	13
Naproxeno	20	10								20		20	20	20	20	20	20
Nimesulida	20	10	20		20	20	20	20	20								
Piroxicam	20	10	20		17	19	20	20	20	20		20	20	20	20	20	20
Propifenazona	20	10	20		18	19	20	20	20								
Antiparasitários/ Avermectinas																	
Avermectina B _{1a} / Abamectina B _{1a}	20	10								20		20	20	20	20	20	20
Doramectina	10	5															
Emamectina B _{1a}	2	1															
Eprinomectina B _{1a}	100	50															
Ivermectina B _{1a} /22,23-Dihidro- avermectina B ₁	30	15															
Moxidectina	20	10								20		13	15	16	19	20	20
Antiparasitários/ Benzimidazóis																	
Albendazol	100	50	20		20	20	20	20	20	20							
Albendazol sulfona	100	50	20		20	20	20	20	20	20							

Grupo/Classe – Substância Farmacologicament e Ativa	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	CCβ (0.50 LMR) (µg Kg ⁻¹)	Método A							Método B						
			Parâmetro de validação							Parâmetro de validação						
			Seletividade	CCβ						Seletividade	CCβ					
			Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)							Proporção do Limite Máximo de Resíduos (LMR)						
			0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00	0,00 (amostra branco)	0,50	0,75	1,00	1,50	1,75	2,00
Albendazol sulfóxido	100	50	20	20	20	20	20	20	20							
Closantel	1000	500	20	19	19	19	19	19	20	20	20	20	20	20	20	20
Febantel	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Fenbendazole	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20	19	20	20	20	20	20
Fenbendazole sulfona	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Flubendazol	20	10	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
2-Aminoflubendazol	20	10	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Levamisol	10	5	20	6	6	16	19	19	19	20	19	19	20	20	20	20
Mebendazol	20	10	20	20	19	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Oxibendazol	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Oxifendazole	100	50	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Tiabendazol	100	50	20	19	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Triclabendazol	250	125								20	20	20	20	20	20	20
Antiparasitários/ Fenilpirazóis																
Fipronil	500	250	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
Fipronil sulfona	500	250								20	20	20	20	20	20	20
Antiparasitários/ Nitroimidazóis																
Dimetridazol	10	5								20	20	20	20	20	20	20
Dimetridazol hidróxido/HMMNI	10	5								20	19	19	20	20	20	20

A Figura 9 apresenta o número de analitos detectados e identificados, por faixas de concentração e proporção do LMR (0,5 a 2,0 LMR) para o método A e método B.

Figura 9 – Distribuição dos analitos por proporção do limite máximo de resíduos versus número de analitos detectados e identificados por faixas de concentração para os métodos avaliados (a) método A e (b) método B



A qualidade de um método de triagem pode ser evidenciada a partir das taxas de resultados falso-positivos e falso-negativos, a depender da concordância com os critérios de aceitabilidade fixados para o referido propósito (LEHOTAY; SAPOZHNIKOVA; MOL, 2015). Ainda assim, o uso habitual de uma técnica de triagem torna-se concebível apenas se o número de resultados falso-positivos for passível de controle em determinada extensão (KAUFMANN *et al.*, 2017). Digno de nota que, embora não prevista a taxa máxima de resultados falso positivos em diretrizes ou marcos regulatórios amplamente reconhecidos, sua redução é de extrema valia, já que uma taxa alta (>10 %) pode prejudicar a aplicabilidade do ensaio em si (MORETTI *et al.*, 2018).

Varenina *et al.* (2022) relataram que o CC β para triagem de métodos, estabelecido pela União Europeia (2021/808), é a estratégia mais eficiente para identificar amostras suspeitas e negativas em laboratórios de rotina com elevado quantitativo de amostras.

Por fim, descobrimos que do total de substâncias farmacologicamente ativas avaliadas (n = 157), para o método A, 56 (35,7 %) e para o método B, 53 (33,8 %) substâncias não foram detectadas em nenhum nível. Olhando o menor nível avaliado, correspondente a 0,50 LMR (CC β), apesar de pelo método A, somente 54 analitos (34,4 %), e no método B, 68 (43,3 %) terem sido completamente validados de acordo com critério adotado neste estudo para CC β (19 ou 20 respostas positivas), 91 (58,0 %) substâncias foram detectadas no método A e 96 (61,1 %) para o método B independente da quantidade de respostas. Deste total, houve a detecção de 61 substâncias em comum em ambos os métodos (38,9 %). Já quando avaliamos o maior nível (2,00 x LMR), para o método A, foram detectadas 100 substâncias (63,7 %), e para o método B 102 (65,0 %). Deste total, obtiveram 19 ou 20 respostas positivas, 87 substâncias para o método A (55,4 %) e 98 para o método B (62,4 %).

6 CONCLUSÕES

Mesmo com a existência de uma cultura de relegação dos métodos de triagem (HUET *et al.*, 2013), demonstramos que os dois métodos direcionados para a análise de medicamentos veterinários em músculo bovino com base na HESI com analisador do tipo *Orbitrap*TM, aqui avaliados, apresentaram alto rendimento e atenderam os critérios de desempenho de validação qualitativa, algo ainda sem precedentes. Diante da abordagem multianalíto, com especial atenção destinada aos antimicrobianos, incluindo os comercializados, mas não monitorados no Brasil, tais métodos demonstraram características como economia de tempo, trabalho e custo por amostra, além de contribuições relacionadas à química verde, muito úteis para a solução de questões complexas acerca da segurança química dos alimentos. Sendo assim, evidenciamos os pontos fortes e fracos de cada metodologia e sugerimos o método B como a melhor opção de triagem em termos de número de analitos (n = 68), o que pode representar um impulso para análises de rotina ainda mais eficientes em laboratórios oficiais, aproximando-se do “padrão ouro”.

De fato, nossos resultados lançam luz sobre um caminho frutífero para estudos futuros relacionados a expansão do escopo a outras matrizes de carne amplamente consumidas, em particular, frangos de corte e suínos. Encorajamos ainda, a avaliação da aplicabilidade destes métodos em amostras reais provenientes de diferentes frigoríficos e estados brasileiros. Olhando para frente, outra potencialidade a ser explorada é a realização de um estudo de ocorrência e análise retrospectiva das substâncias ionizáveis na fonte (WODE *et al.*, 2015) conhecidas e desconhecidas, o que permitirá compreender o alimento como um todo, e deverá incitar novas descobertas, seja para compostos adicionais ou para o reprocessamento.

A partir desse mapeamento das substâncias identificadas, fornecer evidências valiosas para o direcionamento estratégico de políticas públicas mais assertivas que sejam adaptadas a realidade brasileira, como a exclusão de insumos farmacêuticos ativos desnecessários e a inclusão daqueles registrados, principalmente antimicrobianos, além do atendimento de maneira abrangente às demandas que estão por vir.

Finalmente, destacamos que os resultados experimentais desta tese referentes a otimização e validação dos métodos multiresíduos propostos para músculo bovino foram publicados na revista *Molecules*, em maio de 2023, intitulado “Critical

Evaluation of Two Qualitative Analytical Approaches for Multiclass Determination of Veterinary Drugs in Bovine Muscle Using UHPLC-Q-Orbitrap: The Wind of Change in Brazilian Monitoring”, <https://doi.org/10.3390/molecules28104150>. Ainda serão preparados outros manuscritos para serem publicados em periódicos internacionais no tocante à revisão de literatura.

REFERÊNCIAS

ABDALLAH, H. et al. Multiresidue analysis of 22 sulfonamides and their metabolites in animal tissues using quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe extraction and high resolution mass spectrometry (hybrid linear ion trap-Orbitrap). **Journal of Chromatography A**, v. 1355, p. 61-72, ago. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.05.078>.

ABJEAN, J.-P. Planar chromatography for the multiclass, multiresidue screening of chloramphenicol, nitrofurantoin, and sulfonamide residues in pork and beef. **Journal of AOAC International**, v. 80, n. 4, p. 737-740, Jul./Aug. 1997. <https://doi.org/10.1093/jaoac/80.4.737>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jaoac/article/80/4/737/5684344>. Acesso em: 6 dez. 2022.

ADEBISI, Yusuff Adebayo et al. COVID-19 and antimicrobial resistance: a review. **Infectious Diseases: Research and Treatment**, v. 14, p. 1-9, 2021. <https://doi.org/10.1177/11786337211033870>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/11786337211033870>. Acesso em: abr. 2022.

AFSHIN, Ashkan *et al.* Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. **The Lancet**, v. 393, n. 10184, p. 1958-1972, May 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2819%2930041-8>. Acesso em: abr. 2022.

AFSHINNEKOO, Ebrahim et al. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 4, p. 135-136, Apr. 2021. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00039-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00039-2).

AFTER American recall Brazil halts processed meat exports to US. **Brazzil**, v. 12, n. 172, Apr. 2010. Disponível em: <https://www.brazzil.com/12212-after-american-recall-brazil-halts-processed-meat-exports-to-us/>. Acesso em: maio 2022.

AGÊNCIA ESTADO. Para Usda, Brasil deve provar que carne bovina não contém ivermectina: embarques do país para os EUA estão suspensos desde maio por conta da presença excessiva do vermífugo. **Globo Rural**, 2010. Disponível em: <https://globorural.globo.com/Revista/Common/0,ERT160242-18077,00.html/>. Acesso em: jul. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Ceftarolina fosalina**. Brasília: ANVISA, 2022b. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25350>. Acesso em: set. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Ceftazidima pentaidratada: avibactam sódico**. Brasília: ANVISA, 2022c. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=25933>. Acesso em: set. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Comunicado de risco GVIMS/GGTES/Anvisa nº 01/2021**. Brasília: Anvisa, 2021a. Disponível:

https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/comunicados-de-risco-1/comunicado-de-risco-01_2021-gvims-ggtes_01-09-2021.pdf/@download/file. Acesso em: jul. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Delafloracina meglumina**. Brasília: ANVISA, 2022a. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=26496>. Acesso em: set. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 162, de 1 de julho de 2022. Estabelece a ingestão diária aceitável (IDA), a dose de referência aguda (DRfA) e os limites máximos de resíduos (LMR) para insumos farmacêuticos ativos (IFA) de medicamentos veterinários em alimentos de origem animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 jul. 2022. Disponível em: <https://in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-162-de-1-de-julho-de-2022-413249562>. Acesso em: dez. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/ANVISA Nº 05/2021**. Orientações para prevenção e controle da disseminação de microrganismos multirresistentes em serviços de saúde no contexto da pandemia da COVID-19. Brasília: ANVISA, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/servicosdesaude/notas-tecnicas/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19#:~:text=Esta%20Nota%20T%C3%A9cnica%20tem%20como,todos%20os%20envolvidos%2C%20direta%20ou>. Acesso em: jun. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Nota Técnica GVIMS/GGTES/Anvisa nº 05/2021**. Brasília: Anvisa, 2021b. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/0/nota-tecnica-gvims-ggtes-anvisa-no-05-2021-resistencia-microbiana-na-pandemia-da-covid-19.pdf/47f0c888-ac59-2a7f-b845-505408b3e6dd?t=1683292039746>. Acesso em: jul. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **O Brasil no Codex Alimentarius**. Brasília: ANVISA, 2020. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/alimentos/participacao-em-foruns-internacionais/o-brasil-no-codex-alimentarius>. Acesso em: abr. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Plano de ação da vigilância sanitária em resistência aos antimicrobianos**. Brasília: ANVISA, 2017. Disponível em: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/01/Plano-de-a-a---o-nacional-em-AMR.pdf>. Acesso em: abr. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Relatório do monitoramento da prevalência e do perfil de suscetibilidade aos antimicrobianos em enterococos e salmonelas isolados de carcaças de frango congeladas comercializadas no Brasil**. Brasília: ANVISA, 2008. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33916/395481/Relat%C3%B3rio+Prebaf+-+Programa+Nacional+de+Monitoramento+da+Preval%C3%Aancia+e+da+Resist%C3%Aancia+Bacteriana+em+Frango+-+2008/04658e9f-7ca6-4e4b-b4fe-0fb7ef54a04e>. Acesso em: mar. 2023.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 730, de 1º 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 jul. 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-730-de-1-de-julho-de-2022-413365134>. Acesso em: jun. 2022.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Sulfato de ceftolozana: tazobactam sódico**. Brasília: ANVISA, 2022e. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=26157>. Acesso em: set. 2022.

AHHMED, Abdulatef Mrghni; MUGURUMA, Michio. A review of meat protein hydrolysates and hypertension. **Meat Science**, v. 86, n. 1, p. 110-118, Sept. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2010.04.032>.

AIELLO, Leslie. C.; WHEELER, Peter. The expensive-tissue hypothesis: the brain and the digestive system in human and primate evolution. **Current Anthropology**, v. 36, n. 2, p. 199-221, Apr., 1995.

AKRAM, Fatima; IMTIAZ, Memoona; HAQ, Ikram Ul. Emergent crisis of antibiotic resistance: a silent pandemic threat to 21st century. **Microbial Pathogenesis**, v. 174, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2022.105923>.

ALBAHRANI, Salma et al. Carbapenem use correlates with percentage of patients with COVID-19 in intensive care units. **Infection**, p. 1-6, June 2022. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01867-y>.

ALBERNAZ-GONÇALVES, Rita; ANTILLÓN, Gabriela Olmos; HÖTZEL, Maria José. Linking animal welfare and antibiotic use in pig farming: a review. **Animals**, v. 12, n. 2, p. 216, Jan. 2022. <https://doi.org/10.3390/ani12020216>.

ALBERTO, Beatriz; TADEO, José L.; PÉREZ, Rosa A. Ultrasound-assisted extraction of organic contaminants. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 739-750, Sept. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.07.007>

ALEJANDRO, Diego. Hospitais investigam uso excessivo de antibióticos na pandemia de Covid. **Veja**, 28 nov. 2022. Disponível em: <https://veja.abril.com.br/saude/hospitais-investigam-uso-excessivo-de-antibioticos-na-pandemia-de-covid/>. Acesso em: dez. 2022.

ALEXANDRATOS, Nikos; BRUINSMA, Jelle. **World agriculture towards 2030/2050: the 2012 revision**. Rome: FAO, 2012. Disponível em: <https://www.fao.org/agrifood-economics/publications/detail/en/c/147899/>. Acesso em: maio 2022.

ALI, Maimunah *et al.* Emerging non-destructive thermal imaging technique coupled with chemometrics on quality and safety inspection in food and agriculture. **Trends in Food Science & Technology**, v. 105, p. 176-185, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.09.003>.

ALLEL, Kasim et al. Global antimicrobial-resistance drivers: an ecological country-level study at the human–animal interface. **The Lancet Planetary Health**, v. 7, n. 4, p. 291-303, Apr. 2023. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00026-8](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00026-8).

ALLEN, Patricia J. Creatine metabolism and psychiatric disorders: does creatine supplementation have therapeutic value? **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 36, n. 5, p. 1442-1462, May 2012. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.03.005>.

ALMEIDA, Camila M. et al. MALDI (+) FT-ICR mass spectrometry (MS) combined with machine learning toward saliva-based diagnostic screening for COVID-19. **Journal of Proteome Research**, v. 21, n. 8, p. 1868-1875, July 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.2c00148>.

ALTARAC, David et al. Challenges and opportunities in the discovery, development, and commercialization of pathogen-targeted antibiotics. **Drug Discovery Today**, v. 26, n. 9, p. 2084-2089, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.02.014>.

ALTGELD, Tomas *et al.* **Prävention und gesundheitsförderung**: ein programm für eine bessere sozial - und gesundheitspolitik. Bonn: Friedrich-Ebert-Stiftung, 2006. Disponível em: <https://library.fes.de/pdf-files/asfo/03637.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

ALVARES, Clayton Alcarde et al. Köppen's climate classification map for Brazil. **Meteorologische Zeitschrift**, v. 22, n. 6, p. 711-728, 2013. <https://doi.org/10.1127/0941-2948/2013/0507>.

AMIN, Sanjiv B.; ORLANDO, Mark; WANG, Hongyue. Latent iron deficiency in utero is associated with abnormal auditory neural myelination in 35 weeks gestational age infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 163, n. 5, p. 1267-1271, Nov. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.020>.

AMR ACTION FUND. **The AMR Action Fund is the world's largest public-private partnership investing in the development of new antimicrobial therapeutics**. AMR, 2023. Disponível em: <https://www.amractionfund.com/about#page-section-2>. Acesso em: abr. 2023.

ANAGNOSTOPOULPOU, Kyriaki et al. Screening of pesticides and emerging contaminants in eighteen Greek lakes by using target and non-target HRMS approaches: Occurrence and ecological risk assessment. **Science of the Total Environment**, v. 849, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157887>.

ANASTASSIADES, Michelangelo et al. Recent developments in QuEChERS methodology for pesticide multiresidue analysis. In: OHKAWA Hideo; MIYAGAWA, Hisashi; LEE, Philip W. (Ed.). **Pesticide chemistry**: crop protection, public health, environmental safety. Weinheim: Wiley, 2007. p. 439-458. <http://doi.org/10.1002/9783527611249.ch46>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/9783527611249.fmatter>. Acesso em: jun. 2022.

ANASTASSIADES, Michelangelo et al. Fast and easy multiresidue method employing acetonitrile extraction/partitioning and “dispersive solid-phase extraction” for the determination of pesticide residues in produce. **Journal of AOAC International**, v. 86, n. 2, p. 412-431, Mar./Apr. 2003. <https://doi.org/10.1093/jaoac/86.2.412>.

ANDERSON, Michael; CECCHINI, Michele; MOSSIALOS, Elias (Ed.). **Challenges to tackling antimicrobial resistance: economic and policy responses**. New York: Cambridge University Press, 2019. Disponível em: https://eurohealthobservatory.who.int/docs/librariesprovider3/studies---external/challenges-to-tackling-antimicrobial-resistance.pdf?sfvrsn=fe37b67f_3&download=true. Acesso em: ago. 2022.

ANDERSSON, A.; PÅLSHEDEN, H. Comparison of the efficiency of different GLC multi-residue methods on crops containing pesticide residues. **Fresenius' Journal of Analytical Chemistry**, v. 339, p. 365-367, 1991. <https://doi.org/10.1007/BF00322349>.

ANDERSSON, Dan I.; HUGHES, Diarmaid. Microbiological effects of sublethal levels of antibiotics. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, p. 465-478, Jul. 2014. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3270>.

ANDRADE JÚNIOR, Mario Chueire de et al. Skeletal muscle wasting and function impairment in intensive care patients with severe COVID-19. **Frontier in Physiology**, v. 12, p. 1-13, Mar. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.640973>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2021.640973/pdf>. Acesso em: mar. 2023.

ANDREY, Diego O. et al. An emerging clone, *Klebsiellapneumoniae* carbapenemase 2-producing *k. pneumoniae* sequence type 16, associated with high mortality rates in a CC258-endemic setting. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 7, p. 141-150, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1095>.

ANTUNES, Natalícia de Jesus et al. *In vitro* metabolism of the new antifungal dapaconazole using liver microsomes. **Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 47, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2022.100475>.

AOAC INTERNATIONAL. AOAC International guidelines for validation of qualitative binary chemistry methods. **Journal of AOAC International**, v. 97, n. 5, p. 1492-1495, Sep. 2014. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.BinaryGuidelines>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jaoac/article/97/5/1492/5654860>. Acesso em: out. 2022.

AOAC INTERNATIONAL. **AOAC official method 2007.01**: pesticide residues in foods by acetonitrile extraction and partitioning with magnesium sulfate. Gaithersburg: AOAC, 2007. Disponível em: https://nucleus.iaea.org/sites/fcris/Shared%20Documents/SOP/AOAC_2007_01.pdf. Acesso em: abr. 2022.

AOAC INTERNATIONAL. Appendix F: Guidelines for standard method performance requirements. In: AOAC INTERNATIONAL. **Guidelines for standard method performance requirements**. Rockville: AOAC, 2016. Disponível em: http://www.eoma.aoac.org/app_f.pdf. Acesso em: 6 dez. 2022.

APOCALIPSE 21, 4. In: BÍBLIA: nova versão internacional. São Paulo: Ed. Vida, 1991.

ARAÚJO, Marina Campos et al. Consumo de macronutrientes e ingestão inadequada de micronutrientes em adultos. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 1, p. 177-189, fev. 2013. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102013000700004>. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rsp/a/BMDzd8RHc336y6BQxmcs38g/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2022.

AREVALO JR., Ricardo; NI, Ziqin; DANELL, Ryan M. Mass spectrometry and planetary exploration: A brief review and future projection. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 55, n. 1, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1002/jms.4454>.

ARMENTA, Sergio; GARRIGUES, Salvador; GUARDIA, Miguel de la. The role of green extraction techniques in Green Analytical Chemistry. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 71, p. 2-8, Sep. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.12.011>.

ARRUTIA, Fátima *et al.* Oilseeds beyond oil: press cakes and meals supplying global protein requirements. **Trends in Food Science & Technology**, v. 100, p. 88-102, June 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.044>.

ARSAND, Juliana Bazzan *et al.* Determination of aminoglycoside residues in milk and muscle based on a simple and fast extraction procedure followed by liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry and time of flight mass spectrometry. **Talanta**, v. 154, p. 38-45, July 2016. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.03.045>.

ARSAND, Juliana Bazzan *et al.* Presence of antibiotic resistance genes and its association with antibiotic occurrence in Dilúvio River in southern Brazil. **Science of the Total Environment**, v. 738, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.139781>.

ARSAND, Juliana Bazzan *et al.* Wide-Scope Determination of Pharmaceuticals and Pesticides in Water Samples: Qualitative and Confirmatory Screening Method Using LC-qTOF-MS. **Water Air & Soil Pollution**, v. 229, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1007/s11270-018-4036-2>.

ARTHUR, John R.; MCKENZIE, Roderick C.; BECKETT, Geoffrey J. Selenium in the immune system. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 5, p. 1457S–1459S, May 2003. <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1457S>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/133/5/1457S/4558526?login=true>. Acesso em: abr. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES. **Beef report**: perfil da pecuária no Brasil 2021. São Paulo: ABIEC, 2021. Disponível em: <http://abiec.com.br/publicacoes/beef-report-2021/>. Acesso em: abr. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES. **Beef report**: perfil da pecuária no Brasil 2022. São Paulo: ABIEC, 2022. Disponível em: <http://abiec.com.br/publicacoes/beef-report-2022/>. Acesso em: abr. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS INDÚSTRIAS EXPORTADORAS DE CARNES. **Receita com as exportações brasileiras de carne bovina cresce 52% no primeiro semestre**. São Paulo: ABIEC, 2022. Disponível em: <http://abiec.com.br/receita-com-as-exportacoes-brasileiras-de-carne-bovina-cresce-52-no-primeiro-semester/>. Acesso em: jul. 2022.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISO/IEC 17025**: requisitos gerais para a competência de laboratórios de ensaio e calibração. Rio de Janeiro: ABNT, 2017.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR ISSO 22000**: Sistemas de gestão da segurança de alimentos - Requisitos para qualquer organização na cadeia produtiva de alimentos. Rio de Janeiro: ABNT, 2019.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. **NBR-ISO 9000**: Sistemas de gestão da qualidade: fundamentos e vocabulário. Rio de Janeiro: ABNT, 2000.

ATES, Ebru et al. Screening of plant and fungal metabolites in wheat, maize and animal feed using automated on-line clean-up coupled to high resolution mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 142, p. 276-2841, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.054>.

BACANLI, Merve; BAŞARAN, Nurşen. Importance of antibiotic residues in animal food. **Food and Chemical Toxicology**, v. 125, p. 462-466, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.01.033>.

BAIL, Larissa et al. Distribution of genes encoding 16S rRNA methyltransferase in plazomicin-nonsusceptible carbapenemase-producing *Enterobacterales* in Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 99, n. 2, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115239>.

BAKER, Rachel E. et al. Infectious disease in an era of global change. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, p. 193-205, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00639-z>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-021-00639-z>. Acesso em: ago. 2022.

BAKER-AUSTIN, Craig et al. Co-selection of antibiotic and metal resistance. **Trends in Microbiology**, v. 14, n. 4, p. 176-182, Apr. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2006.02.006>.

BALBONI, Erica et al. Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention and treatment: a systematic review of the experimental studies. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 71, p. 1-9, May 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126956>.

BANDINI, Thiago Bousquet; SPISSO, Bernardete Ferraz. Detection, dietary exposure assessment and risk evaluation of quinolones and pyrrolizidine alkaloids in commercial honey from Brazil. **Food Additives & Contaminants: Part B**, v. 15, n. 2, p. 89-97, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1080/19393210.2022.2028310>.

BANERJEE, Shibdas; MAZUMDAR, Shyamalava. Electrospray ionization mass spectrometry: a technique to access the information beyond the molecular weight of the analyte. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2012, p. 1-40, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/282574>. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/ijac/2012/282574.pdf>. Acesso em: mar. 2023.

BANOVIC, Marija et al. Foods with increased protein content: a qualitative study on European consumer preferences and perceptions. **Appetite**, v. 125, p. 233-243, June 2018. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.01.034>.

BARBIERI, Maria Victoria et al. Improved fully automated method for the determination of medium to highly polar pesticides in surface and groundwater and application in two

distinct agriculture-impacted areas. **Science of the Total Environment**, v. 745, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.140650>.

BARCIELLI, Giulia; CAPPERUCCI, Antonella; TANINI, Damiano. The role of selenium in pathologies: an updated review. **Antioxidants**, v. 11, n. 2, p. 1-49, 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11020251>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/11/2/251/htm>. Acesso em: set. 2022.

BARIZON, Robson Rolland Monticelli et al. Surface water contamination from pesticide mixtures and risks to aquatic life in a high-input agricultural region of Brazil. **Chemosphere**, v. 308, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.136400>.

BARRETO, Fabiano et al. A simple and high-throughput method for determination and confirmation of 14 coccidiostats in poultry muscle and eggs using liquid chromatography – quadrupole linear ion trap - tandem mass spectrometry (HPLC–QqLIT-MS/MS): Validation according to European Union 2002/657/EC. **Talanta**, v. 168, p. 43-51, Jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.02.007>.

BARRETO, Fabiano et al., 2016: Determination of chloramphenicol, thiamphenicol, florfenicol and florfenicol amine in poultry, swine, bovine and fish by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1449, p. 48-53, June 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.04.024>.

BARRIOS, Renys E. et al. Fate and transport of antibiotics and antibiotic resistance genes in runoff and soil as affected by the timing of swine manure slurry application. **Science of the Total Environment**, v. 712, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136505>.

BARROS, Eliane V. et al. Characterization of naphthenic acids in thermally degraded petroleum by ESI (-)-FT-ICR MS and ¹H NMR after Solid-phase extraction and liquid/liquid extraction. **Energy & Fuels**, v. 32, p. 2878-2888, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.7b03099>.

BARROS, Geraldo Sant'Ana de Camargos (Coord.) **Mercado de trabalho do agronegócio brasileiro**: relatório referente ao 2º trimestre de 2022. Piracicaba: Centro de Estudos Avançados em Economia Aplicada (CEPEA), 2022. Disponível em: https://www.cepea.esalq.usp.br/upload/kceditor/files/Cepea_Mercado%20de%20Trabalho_2T2022.pdf. Acesso em out. 2022.

BARTELT-HUNT, Shannon et al. Occurrence of steroid hormones and antibiotic in shallow groundwater impacted by livestock waste control facilities. **Journal of Contaminant Hydrology**, v. 123, n. 3-4, p. 94-103, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2010.12.010>.

BÁRTÍKOVÁ, Hana et al. Xenobiotic-metabolizing enzymes in plants and their role in uptake and biotransformation of veterinary drugs in the environment. **Drug Metabolism Reviews**, v. 47, n. 3, p. 374-387, 2015. <http://doi.org/10.3109/03602532.2015.1076437>

BÁRTÍKOVÁ, Hana; PODLIPNÁ, Radka; SKÁLOVÁ, Lenka. Veterinary drugs in the environment and their toxicity to plants. **Chemosphere**, v. 144, p. 2290-2301, Fev. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.10.137>.

BARTKY, W.; DEMPSTER, A. J. Paths of charged particles in electric and magnetic fields. **Physical Review**, v. 33, p. 1019-1022, Jun. 1929.

BARTON, Mary D. Impact of antibiotic use in the swine industry. **Current Opinion in Microbiology**, v. 19, p. 9-15, June 2014. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.05.017>.

BASSETTI, Matteo et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. **The Lancet: Infectious Diseases**, v. 21, n. 2, p. 226-240, Feb. 2021. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9).

BASSETTI, Matteo et al. Management of infections caused by multidrug-resistant gram-negative pathogens: recent advances and future directions. **Archives of Medical Research**, v. 52, n. 8, p. 817-827, Nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.09.002>.

BEAL, Ty; ORTENZI, Flaminia; FANZO, Jessica. Estimated micronutrient shortfalls of the EAT – Lancet planetary health diet. **The Lancet Planetary Health**, v. 7, n. 3, p. 233-237, Mar. 2023. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(23\)00006-2](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(23)00006-2).

BEIRÃO, Elisa Maria et al. Activity of ceftolozane-tazobactam and comparators against gram-negative bacilli: Results from the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART – Brazil; 2016–2017). **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 24, n. 4, p. 310-321, Jul./Ago. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2020.05.010>.

BELLASCO, Warren. **Food: the key concepts**. Berg, Oxford: Bloomsbury Academic, 2008.

BEN, Yujie et al. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment: a review. **Environmental Research**, v. 169, p. 483-493, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.040>.

BENELUX. **Over de Benelux**. Brussel: Benelux, 2012. Disponível em: <https://www.benelux.int/nl/benelux-unie/benelux-een-oogopslag>. Acesso em: set. 2022.

BENGTSSON, Björn; GREKO, Christina. Antibiotic resistance-consequences for animal health, welfare, and food production. Upsala **Journal of Medical Sciences**, v. 119, n. 2, p. 96-102, 2014. <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.901445>. Disponível em: <https://ujms.net/index.php/ujms/article/view/5973/11782>. Acesso em: jun. 2022.

BENGTSSON-PALME, Johan; KRISTIANSSON, Erick; LARSSON, D.G. Joakim. Environmental factors in influencing the development and spread of antibiotic resistance. **FEMS Microbiology Review**, v. 42, n. 1, p. 68-80, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1093/femsre/fux053>. Disponível em: <https://academic.oup.com/femsre/article/42/1/fux053/4563583?login=false>. Acesso em out. 2022.

BENOIST, Bruno de. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B₁₂ deficiencies. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 29, n. 2, p. S238-S244, 2008. <https://doi.org/10.1177/15648265080292S129>. Disponível em:

<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/15648265080292S129>. Acesso em: abr. 2022.

BENSACIA, Mekki; SAHM, Daniel. Surveillance of tedizolid activity and resistance: In vitro susceptibility of Gram-positive pathogens collected over 5 years from the United States and Europe. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 87, n. 2, p. 133-138, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2016.10.009>.

BERENDSEN, Bjorn J. A. et al. Selectivity in the sample preparation for the analysis of drug residues in products of animal origin using LC-MS. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 43, p. 229-239, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.09.019>.

BERG, Redmar van den. Characterization and whole genome sequencing of closely related multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from imported poultry meat in the Netherlands. **PloS One**, v. 14, n. 7, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219795>.

BERGMAN, Ake et al. (Ed.). **State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: summary for decision-makers**. Geneva: WHO, 2013. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/78102/WHO_HSE_PHE_IHE_2013.1_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: abr. 2022.

BERKEL, Gary J Van; KERTESZ, Vilmos. Using the electrochemistry of the electrospray ion source. **Analytical Chemistry**, v. 79, n. 15, p. 5510-5520, Aug. 2007. <https://doi.org/10.1021/ac071944a>.

BERMUDEZ, A. J. Principles of disease prevention: diagnosis and control. In: SAIF, Y, M. (ed.). **Diseases of poultry**. Ames, Iowa: Iowa State Press, 2003. p. 3-60.

BERSOT, Luciano dos Santos et al. Multidrug-resistant and extended-spectrum β -lactamase-producing salmonella enterica serotype Heidelberg is widespread in a poultry processing facility in southern Brazil. **Journal of Food Protection**, v. 84, n. 12, p. 2053-2058, Dec. 2021. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-140>.

BIESALSKI, Hans-Konrad. Meat as a component of a healthy diet – are there any risks or benefits if meat is avoided in the diet? **Meat Science**, v. 70, n. 3, p. 509-524, July 2005. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2004.07.017>.

BILAL, Muhammad et al. Emerging contaminants of high concern and their enzyme-assisted biodegradation: a review. **Environment International**, v. 124, p. 336-353, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.01.011>.

BILANDŽIĆ, Nina et al. Determination of zinc concentrations in foods of animal origin, fish and shellfish from Croatia and assessment of their contribution to dietary intake. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 35, n. 2, p. 61-66, Sep. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2014.04.006>.

BISWAS, Silpak et al. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. **Expert Review Anti-Infective Therapy**, v. 10, n. 8, p. 917-934, Aug. 2012. <https://doi.org/10.1586/eri.12.78>.

BITAS, Dimitrios et al. Food sample preparation for the determination of sulfonamides by high-performance liquid chromatography: state-of-the-art. **Separations**, v. 5, n. 2, p. 1-26, 2018. <https://doi.org/10.3390/separations5020031>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2297-8739/5/2/31/pdf?version=1528083019>. Acesso em: maio 2022.

BITTENCOURT, M. S. et al. High-throughput multiclass screening method for antibiotic residue analysis in meat using liquid chromatography-tandem mass spectrometry: a novel minimum sample preparation procedure. **Food Additives Contaminants: Part A**, v. 29, n. 4, p. 508-516, out. 2012. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.606228>.

BOHRER, Benjamin M. Review: nutrient density and nutritional value of meat products and non-meat foods high in protein. **Trends in Food Science & Technology**, v. 65, p. 103-112, July 2017. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.04.016>.

BOIX, Clara et al. Qualitative screening of 116 veterinary drugs in feed by liquid chromatography–high resolution mass spectrometry: Potential application to quantitative analysis. **Food Chemistry**, v. 160, p. 313-332, Oct. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.03.086>.

BONELLI, Raquel Regina; MOREIRA, Beatriz Meurer; PICÃO, Renata Cristina. Antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae in South America: history, current dissemination status and associated socioeconomic factors. **Drug Resistance Updates**, v. 17, n. 1-2, p. 24-36, Apr. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2014.02.001>.

BONNIN, Rémy A. et al. Susceptibility of OXA-48-producing Enterobacterales to imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam and ceftazidime/avibactam. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 60, n. 4, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106660>.

BORRÀS, S.; KAUFMANN, A.; COMPANYÓ, R. Correlation of precursor and product ions in single-stage high resolution mass spectrometry. A tool for detecting diagnostic ions and improving the precursor elemental composition elucidation. **Analytica Chimica Acta**, v. 772, p. 47-58, Apr. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.02.012>.

BOTELHO, Larissa Alvarenga Batista et al. CTX-M- and pAmpC-Encoding genes are associated with similar mobile genetic elements in Escherichia coli isolated from different brands of Brazilian chicken meat. **Microbial Drug Resistance**, v. 26, n. 1, p. 14-20, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0043>.

BOTTONI, P.; CAROLI, S.; CARACCILO, A. Barra. Pharmaceuticals as priority water contaminants. **Toxicological & Environmental Chemistry**, v. 92, n. 3, p. 549-565, Jan. 2010. <https://doi.org/10.1080/02772241003614320>.

BOUCHER, Helen W. Have we made progress in the 10 X' 20 initiative? **Contagion**, v. 5, n. 2, p. 9-10, Apr. 2020. Disponível em: <https://cdn.sanity.io/files/0vv8moc6/contagion/4fc549edacab20a45e2128c523d171b0b2832962.pdf/April-Print-2020.pdf>. Acesso em: ago. 2022.

BOUKTHIR, Sarrah et al. In vitro activity of eravacycline and mechanisms of resistance in enterococci. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 6, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106215>.

BOXALL, Alistair B. A. et al. Are veterinary medicines causing environmental risks? **Environment Science and Technology**, v. 37, n. 15, p. 286-294, Aug. 2003. <http://doi.org/10.1021/es032519b>. Disponível em: <https://digitalcommons.unl.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1065&context=usgsstaffpub#:~:text=Veterinary%20medicines%20may%20degrade%20biotically,rates%20vary%20significantly%20across%20chemicals>. Acesso em: jun. 2022.

BRABANDER, H. F. de. Et al. Past, present and future of mass spectrometry in the analysis of residues of banned substances in meat-producing animals. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 42, n. 8, p. 983-998, Aug. 2007. <https://doi.org/10.1002/jms.1272>. Disponível em: <https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jms.1272>. Acesso em: abr. 2023.

BRABANDER, H. F. et al. The economics of residue analysis. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 1088-1094, Jul./Aug. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.02.016>.

BRANCO, Flávia M. S. de *et al.* Adequate protein intake in at least one meal is associated with higher appendicular muscle mass index in women: a cross-sectional study. **Nutrire**, v. 46, 2021. <https://doi.org/10.1186/s41110-020-00132-2>.

BRASIL. [Constituição (1988)]. **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília: Senado Federal, 1988.

BRASIL. **Censo 2022 indica que o Brasil totaliza 203 milhões de habitantes**. Brasília: Gov.br. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/financas-impostos-e-gestao-publica/2023/06/censo-2022-indica-que-o-brasil-totaliza-203-milhoes-de-habitantes#:~:text=Censo%202022%20indica%20que%20o%20Brasil%20totaliza%20203%20milh%C3%B5es%20de%20habitantes,-A%20alta%20na&text=O%20Instituto%20Brasileiro%20de%20Geografia,primeiros%20resultados%20do%20Censo%202022>. Acesso em: jul. 2023.

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**, 23 abr. 2004. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2004-2006/2004/decreto/d5053.htm. Acesso em: set. 2022.

BRASIL. Decreto nº 10.468, de 18 de agosto de 2020. Altera o Decreto nº 9.013, de 29 de março de 2017, que regulamenta a Lei nº 1.283, de 18 de dezembro de 1950, e a Lei nº 7.889, de 23 de novembro de 1989, que dispõem sobre o regulamento da inspeção industrial e sanitária de produtos de origem animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 ago. 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/decreto-n-10.468-de-18-de-agosto-de-2020-272981604>. Acesso em: maio 2022.

BRASIL. Decreto nº 11.462, de 27 de janeiro de 1915. Aprova o regulamento para reger o serviço de inspeção das fabricas de productos animaes, a cargo do Ministerio da Agricultura, Industria e Commercio. **Diário Oficial da União**, Rio de Janeiro, 3 fev. 1915. Disponível em: <https://www2.camara.leg.br/legin/fed/decret/1910-1919/decreto-11462-27-janeiro-1915-512840-norma-pe.html>. Acesso em: mar. 2023.

BRASIL. Decreto nº 5.741, de 30 de março de 2006. 2006a.Regulamenta os arts. 27-A, 28-A e 29-A da Lei nº 8.171, de 17 de janeiro de 1991, organiza o sistema unificado de atenção à sanidade agropecuária. **Diário Oficial da União**, Brasília, 31 mar. 2006.

BRASIL. Decreto nº 8.840, de 24 de agosto de 2016. Altera o Anexo ao Decreto nº 5.053, de 22 de abril de 2004, que aprova o Regulamento de fiscalização de produtos de uso veterinário e dos estabelecimentos que os fabriquem ou comerciem. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 25 ago. 2016. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/decreto/D8840.htm. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Lei nº 1.283, de 18 de dezembro de 1950. Dispõe sobre a inspeção industrial e sanitária dos produtos de origem animal. **Diário Oficial da União**, Rio de Janeiro, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l1283.htm. Acesso em: mar. 2023.

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; e dispõe sobre o registro, a aquisição pelo poder público, a prescrição, a fabricação, o regime econômico-fiscal, a distribuição e a dispensação de medicamentos genéricos de uso veterinário, bem como sobre a promoção de programas de desenvolvimento técnico-científico e de incentivo à cooperação técnica para aferição da qualidade e da eficácia de produtos farmacêuticos de uso veterinário. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 jul. 2012. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2012/lei/L12689.htm. Acesso em: jul. 2023.

BRASIL. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, 11 set. 1990. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8078compilado.htm. Acesso em: set. 2022.

BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 jan. 1999a. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. **Plano de Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC / Animal**. Brasília: MAPA, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>. Acesso em: 25 mar. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura e Pecuária. Portaria SDA nº 798, de 10 de maio de 2023. Estabelece os critérios mínimos e os procedimentos para fabricação e emprego de produtos destinados à alimentação animal com medicamentos de uso veterinário. **Diário Oficial da União**, Brasília, 15 maio 2023. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-sda-n-798-de-10-de-maio-de-2023-483054219>. Acesso em: maio 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 527 de 15 de agosto de 1995. Atribui ao Secretário de Defesa Agropecuária a responsabilidade de coordenar a execução do PNCRB, as incumbências que cita. **Diário Oficial da União**, Brasília, 16 ago. 1995.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual de coleta de amostras do PNCRC/MAPA**. Brasília: MAPA, 2011a. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/laboratorios/arquivos-publicacoes-laboratorio/manual-de-coleta-de-amostras-2010.pdf/@download/file/manual-de-coleta-de-amostras-2010.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Acesse os novos painéis de BI (Business Intelligence) do MAPA**. Brasília: MAPA, 2022. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/produtos-veterinarios/paineis-de-bi-do-mapa>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Agroprevine**. Brasília: MAPA, 2017a. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aosantimicrobianos/legislacao/agroprevine>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Análise de impacto regulatório**. Brasília: MAPA, 2019. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/publicacoes/Relatorio_final___Oficina_AIR_AMR_uso_racional___09_a_13.03.2020.pdf. Acesso em: jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Anuário dos programas de controle de alimentos de origem animal do DIPOA**. Brasília: MAPA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/arquivos-publicacoes-dipoa/anuario-dipoa-volume-8-2022.pdf/view>. Acesso em: out. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Balança comercial do agronegócio: dezembro 2021**. Brasília: MAPA, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/noticias/exportacoes-do-agronegocio-batem-recorde-em-dezembro-e-no-ano-de-2021/NotaImprensaBalanaComercial12_2021.pdf. Acesso em: dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Indicadores gerais AGROSTAT**. Brasília: MAPA, 2022. Disponível em: <https://indicadores.agricultura.gov.br/agrostat/index.htm>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Informar dados de venda para monitoramento de antimicrobianos de uso veterinário**: AgroMonitora. Brasília: MAPA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/pt-br/servicos/informar-dados-de-venda-para-o-monitoramento-de-antimicrobianos-de-uso-veterinario>. Acesso em: jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 42, de 20 de dezembro de 1999. Altera o Plano Nacional de Controle de Resíduos em produtos de origem animal - PNCR e os Programas de Controle de Resíduos em Carne - PCRC, Mel - PCRM, Leite - PCRL e Pescado - PCRP. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 dez. 1999b. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/documentos-da-pncrc/instrucao-normativa-sda-n-o-42-de-20-de-dezembro-de-1999.pdf/view>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 9, de 10 de abril de 2008. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2007, na forma do Anexo à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 09, de 30 de março de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 abr. 2008.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 15, de 25 de maio de 2009. Publica os resultados do monitoramento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2008, na forma dos anexos à presente Instrução Normativa. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 28 maio 2009.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 8, de 30 de março de 2007. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2006, na forma do anexo à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução Normativa nº 09, de 30 de março de 2007. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 03 abr. 2007.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 5, de 23 de abril de 2019. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 abr. 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/InstruoNormativaN05.2019PNCRC2019.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa MAPA nº 09, de 27 de junho de 2003. Proíbe a fabricação, a manipulação, o fracionamento, a comercialização, a importação e o uso dos princípios ativos cloranfenicol nitrofuranos e os produtos que contenham estes princípios ativos, para uso veterinário e suscetível de emprego na alimentação de todos os animais e insetos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 jun. 2003.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa SARC/MAPA nº 11, de 24 novembro de 2004. Proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o uso da substância química denominada Olaquinox, como aditivo promotor de crescimento em animais produtores de alimentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 nov. 2004.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa SDA/MAPA nº 35, de 14 novembro de 2005 - Proíbe a fabricação, a importação, a comercialização e o uso de produtos destinados à alimentação animal contendo a substância química denominada Carbadox. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 nov. 2005.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa SDA/MAPA nº 34, de 13 setembro de 2007. Proíbe o registro e a autorização para a fabricação, a importação, a comercialização e para o uso de produtos destinados à alimentação animal contendo a substância química denominada Violeta Genciana (Cristal Violeta), com a finalidade de aditivo tecnológico antifúngico. **Diário Oficial da União**, Brasília, 14 set. 2007.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa MAPA nº 14, de 17 de maio 2012. Proíbe em todo o território nacional a importação, fabricação e o uso das substâncias antimicrobianas espiramicina e eritromicina com finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 maio 2012.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa MAPA nº 45, de 22 de novembro de 2016. Proíbe, em todo o território nacional, a importação e a fabricação da substância antimicrobiana sulfato de colistina, com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal, na forma desta Instrução Normativa. **Diário Oficial da União**, Brasília, 30 nov. 2016.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa SDA/MAPA nº 1, de 13 de janeiro de 2020. Proíbe, em todo território nacional, a importação, a fabricação, a comercialização e o uso de aditivos melhoradores de desempenho que contenham os antimicrobianos tilosina, lincomicina, e tiamulina, classificados como importantes na medicina humana. **Diário Oficial da União**, Brasília, 23 jan. 2020.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 26, de 9 de julho de 2009. Aprovar o Regulamento técnico para a fabricação, o controle de qualidade, a comercialização e o emprego de produtos antimicrobianos de uso veterinário, na forma dos Anexos à presente Instrução Normativa. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 jul. 2009. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/alimentacao-animal/arquivos-alimentacao-animal/legislacao/instrucao-normativa-no-26-de-9-de-julho-de-2009.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 5, de 23 de abril de 2019. Aprova o plano de amostragem e os limites de referência para o Plano Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes em Produtos de Origem Animal - PNCRC de 2019 para as cadeias de carnes bovina, suína, caprina, ovina,

equina, de coelho, de aves e de avestruz, de leite, pescado, mel e ovos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 abr. 2019. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instru%C3%87%C3%83o-normativa-n%C2%BA-5-de-23-de-abril-de-2019-85048813>. Acesso em: dez. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Instrução Normativa nº 41, de 23 de outubro de 2017. Instituir o Programa Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos na Agropecuária - AgroPrevine, no âmbito do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Diário Oficial da União**, Brasília, 09 nov. 2017. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/legislacao/INSTRUONORMATIVAN41DE23DEOUTUBRODE2017.pdf>. Acesso em: maio 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Laboratórios federais de defesa agropecuária**. Brasília: MAPA, 2016. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/laboratorios/lfda>. acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual de garantia da qualidade analítica**. Brasília: MAPA, 2011b. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/laboratorios/arquivos-publicacoes-laboratorio/manual-de-garantia-analitica-ilovepdf-compressed-ilovepdf-compressed.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Manual de utilização do AgroMonitora**: Serviço para informar dados de venda de antimicrobianos de uso veterinário. Brasília: MAPA, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/Manual_de_Utilizacao_do_AgroMonitora___Junho_2021.pdf. Acesso em: jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Minuta de portaria**. Consolidar as proibições, em todo território nacional, da fabricação, manipulação, comercialização, importação ou uso de insumos ativos e produtos de uso veterinário específicos. Brasília: MAPA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-social/consultas-publicas/2022/MinutadePortariaProibioinsumosativosseprodutosdeusoveterinrio.pdf>. Acesso em: jul. 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Ofício Circular DFPA nº 047/1998. Proíbe, em todo o território nacional, o uso da substância antimicrobiana avoparcina com a finalidade de aditivo zootécnico melhorador de desempenho na alimentação animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 1998.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano de Nacional de Controle de Resíduos e Contaminantes PNCRC / Animal**. Brasília: MAPA, 2017b. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos, no âmbito da agropecuária:** PAN-BR-AGRO. Brasília: MAPA, 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro>. Acesso em: jun. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 45, de 22 de março de 2007. Aprova o Regimento Interno da Secretaria de Defesa Agropecuária, na forma de Anexo à presente Portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 mar. 2007.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria SDA nº 396, de 23 de novembro de 2009. Define os requisitos para a coleta de amostras na propriedade de origem da violação e no estabelecimento de abate ou processamento, ou de ambos, onde a amostra foi coletada como parte do Subprograma de Monitoramento do PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 nov. 2009.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 29, de 10 de março de 2003. Divulga, na forma dos anexos o sumário das atividades do Programa de Controle de Resíduos em carne e os programas pilotos de leite e pescado executados em 2002. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 16 abr. 2003.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 56, de 11 de agosto de 2004. Divulga o sumário das atividades do Programa de Controle de Resíduos em carne e o programa piloto de pescado executados em 2003, em conformidade com os anexos da presente Portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 19 ago. 2004.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 222, de 28 de agosto de 2006. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2005, na forma do anexo à presente portaria, em conformidade com a Portaria nº 01, de 7 de janeiro de 2005. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 30 ago. 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria nº 104, de 18 de abril 2006. Aprovar o Regimento Interno dos Laboratórios Nacionais Agropecuários. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 abr. 2006.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Portaria SARC/MAPA nº 31, de 29 janeiro de 2002. Proíbe o uso de princípios ativos à base de arsenicais e antimoniais, na fabricação de produtos destinados à alimentação animal, com finalidade de promotores de crescimento ou melhoradores de desempenho animal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 fev. 2002.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária:** 2019-2022. Brasília: MAPA, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/ProgramadeVigilnciaeMonitoramentoAMRFINAL5.pdf>. Acesso em: maio 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Programa de vigilância e monitoramento da resistência aos antimicrobianos no âmbito da agropecuária:** 2023-2024: 2ª fase. Brasília: MAPA, 2023. Disponível em:

https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/resistencia-aos-antimicrobianos/pan-br-agro/AMR2Fase_FINAL.pdf. Acesso em: maio 2023.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Resolução RDC nº 359, de 23 de dezembro de 2003. Aprova Regulamento Técnico de Porções de Alimentos Embalados para Fins de Rotulagem Nutricional. **Diário Oficial da União**, Brasília, 23 dez. 2003. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-359-de-23-de-dezembro-de-2003.pdf/view>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Resolução RDC nº 269, de 22 de setembro de 2005. Aprova o Regulamento técnico sobre a ingestão diária recomendada (IDR) de proteína, vitaminas e minerais. **Diário Oficial da União**, Brasília, 23 set. 2005. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-269-de-22-de-setembro-de-2005.pdf/view>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Resolução RDC nº 54, de 12 de novembro de 2012. Dispõe sobre o Regulamento Técnico sobre Informação Nutricional Complementar. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 nov. 2012. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/resolucao-rdc-no-54-de-12-de-novembro-de-2012.pdf/view>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Resultados do plano nacional de controle de resíduos e contaminantes - PNCRC 2019**. Brasília: MAPA, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/resultados-pncrc-2019-versao-final-para-o-sitio.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Resultados do plano nacional de controle de resíduos e contaminantes - PNCRC 2020**. Brasília: MAPA, 2020a. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/ResultadosPNCRC2020Consolidado.20ago2021.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Resultados do plano nacional de controle de resíduos e contaminantes - PNCRC 2021**. Brasília: MAPA, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-animal/plano-de-nacional-de-controle-de-residuos-e-contaminantes/consolidado-resultados-pncrc-2021.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Instrução Normativa nº 6, de 16 de março de 2010. Publica os resultados do acompanhamento dos Programas de Controle de Resíduos e Contaminantes em carnes (bovina, suína, aves e equina), leite, ovos, mel e pescado do exercício de 2009, na forma dos anexos à presente Instrução Normativa, em conformidade com a Instrução

Normativa nº 14, de 25 de maio de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 23 mar. 2010.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Defesa Agropecuária. Portaria nº 77, de 17 de junho de 2005. Divulga, na forma dos anexos o sumário das atividades do Programa de Controle de Resíduos em carne Leite e Pescado do exercício de 2004. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 jun. 2005.

BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. **Substâncias proibidas**. Brasília: MAPA, 2020b. <https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/insumos-agropecuarios/insumos-pecuarios/arquivos-de-insumos-pecuarios/Substanciasproibidas20.02.2020.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Portaria nº 51, de 06 de fevereiro de 1986. Dispõe sobre a instituição do Plano Nacional de Controle de Resíduos Biológicos em Produtos de Origem Animal - PNCRB. **Diário Oficial da União**, Brasília, 7 fev. 1986.

BRASIL. Ministério da Agricultura. Portaria nº 86, de 26 de janeiro de 1979. Aprova o programa nacional de controle de resíduos biológicos em carnes, a ser executado no âmbito da secretaria nacional de defesa agropecuária. **Diário Oficial da União**, Brasília, 7 fev. 1979.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instrução Normativa in nº 83, de 23 de fevereiro de 2021. Define a lista de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, de que trata a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021a. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 fev. 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Pesquisa nacional de demografia e saúde da criança e da mulher**. Brasília: MS, 2006. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/pnds/>. Acesso em: abr. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos 2018-2022**. Brasília: MS, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf/@@download/file>. Aceso em: abr. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 44, de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 out. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 471, de 23 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução Normativa específica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 fev. 2021b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução RE nº 1.634, de 21 de junho de 2018. Deferir as petições de registro de medicamento. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 jul. 2018.

BRODBELT, Jennifer S. Focus in honor of Alexander Makarov, recipient of the 2008 award for a distinguished contribution in mass spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 20, n. 8, p. 11-13, Sep. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2009.06.001>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1016/j.jasms.2009.06.001>. Acesso em: mar. 2023.

BROWN, K. M.; ARTHUR, J. R. Selenium, selenoprotein and human health: a review. **Public Health Nutrition**, v. 4, n. 2, p. 593-599, Apr. 2001. <http://doi.org/10.1079/phn2001143>.

BRUHN, Christine M. Consumer perceptions and concerns about veterinary drug residues. In: MOATS, William A.; MEDINA, Marjorie B. (Ed.). **Veterinary drug residues**. New York: American Chemical Society, 1996. Cap. 3, p. 18-21. <http://doi.org/10.1021/bk-1996-0636.ch003>.

BUAINAIN, Antonio M.; LANNA, Rodrigo; NAVARRO, Zander (Ed.) **Agricultural development in Brazil: the rise of a global agro-food power**. London: Routledge, 2019.

BUERIS, Vanessa et al. Convergence of virulence and resistance in international clones of WHO critical priority enterobacteriales isolated from Marine Bivalves. **Scientific Reports**, v. 12, p. 1-12, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09598-8>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-09598-8.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

BULMAN, Zackery P. et al. Research priorities towards precision antibiotic therapy to improve patient care. **The Lancet Microbe**, v. 3, n. 10, p. 795-802, Oct. 2022. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00121-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00121-5).

BURK, Raymond F.; LEVANDER, Orville A. Selenium. In: SHILS, Maurice E. (Ed.). **Modern nutrition in health and disease**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999. p. 265-276.

BUSSCHE, J. Vanden et al. Analysis of thyreostats: a history of 35 years. **Analytica Chimica Acta**, v. 637, n. 1-2, p. 2-12, Apr. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.08.027>.

CALLAO, M. Pilar; RUISÁNCHEZ, Itziar. An overview of multivariate qualitative methods for food fraud detection. **Food Control**, v. 86, p. 283-293, Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.11.034>.

CAMERON, Anishka et al. Antimicrobial resistance as a global health threat: the need to learn lessons from the COVID-19 Pandemic. **Global Policy**, v. 13, p. 179-192, 2022. <https://doi.org/10.1111/1758-5899.13049>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/1758-5899.13049>. Acesso em: maio 2022.

CAMPANHARO, Sarah Chagas et al. The association of modified QuEChERS and DLLME to offer high analytical detectability to assess residual depletion profile of erythromycin in fish. **Food Chemistry**, v. 405, Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.134852>.

CAMPANHOLI, Katieli da Silva Souza et al. Obtaining phytotherapeutic chlorophyll extracts using pressurized liquid technology. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 180, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.supflu.2021.105457>.

CAMPBELL, William C.; ŌMURA, Satoshi; YOUYOU, Tu. **The Nobel Prize in physiology or medicine 2015**. The Nobel Prize, 2022. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/summary/>. Acesso em: jul. 2022.

CANIÇA, Manuela et al. Antibiotic resistance in foodborne bacteria. **Trends in Food Science & Technology**, v. 84, p. 41-44, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.001>.

CANTON, Lucila; LANUSSE, Carlos; MORENO, Laura. Rational pharmacotherapy in infectious diseases: issues related to drug residues in edible animal tissues. **Animals (Basel)**, v. 11, n. 10, p. 1-32, Oct. 2021. <http://doi.org/10.3390/ani11102878>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8532868/pdf/animals-11-02878.pdf>. Acesso em: maio 2022.

CANTÓN, Rafaela; GIJÓN, Desirée; RUIZ-GARBAJOSA, Patricia. Antimicrobial resistance in ICUs: an update in the light of the COVID-19 pandemic. **Current Opinion in Critical Care**, v. 26, n. 5, p. 433-441, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000755>. Disponível em: https://journals.lww.com/criticalcare/fulltext/2020/10000/antimicrobial_resistance_in_icus__an_update_in_the.2.aspx. Acesso em: ago. 2022.

CAPITA, Rosa et al. Effect of low doses of biocides on the antimicrobial resistance and the biofilms of *Cronobacter sakazakii* and *Yersinia enterocolitica*. **Scientific Report**, v. 9, Nov. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51907-1>.

CARDEAL, Katia Maria et al. Withdrawal of antibiotic growth promoters from broiler diets: performance indexes and economic impact. **Poultry Science**, v. 98, n. 12, p. 6659-6667, Dec. 2019. <https://doi.org/10.3382/ps/pez536>.

CARDENAS, S.; VALCARCEL, M. Analytical features in qualitative analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, n. 6, p. 477-87, Jun. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.03.006>.

CARPENTER, Charles E.; MAHONEY, Arthur W. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 31, n. 4, p. 333-367, 1992. <https://doi.org/10.1080/10408399209527576>.

CARRERES, Benoît M. et al. Rapid and reliable data treatment for the control of food chemical contaminants by LC-HRMS. **Food Additives & Contaminants, Part A**, v. 39, n. 11, p. 1785-1796, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1080/19440049.2022.2118865>.

CARROLL, D. I. et al. Atmospheric pressure ionization mass spectrometry. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 17, n. 3, p. 337-406, Dec. 1981. <https://doi.org/10.1080/05704928108060409>.

CARVALHAES, Cecilia G. et al. Antimicrobial Activity of omadacycline tested against clinical bacterial isolates from hospitals in Mainland China, Hong Kong, and Taiwan:

results from the SENTRY antimicrobial surveillance program (2013 to 2016). **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 3, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1128/AAC.02262-18>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.02262-18>. Acesso em: out. 2022.

CASADO, Jorge et al. Screening of pesticides and veterinary drugs in small streams in the European Union by liquid chromatography high resolution mass spectrometry. **Science of the Total Environment**, v. 670, p. 1204-1225, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.03.207>.

CASEY, Christine R. et al. Multiclass, multiresidue method for the quantification and confirmation of 112 veterinary drugs in game meat (Bison, Deer, Elk, and Rabbit) by rapid polarity switching liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, p. 1175-1186, 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c01422>.

CASTRO, M. D. Luque; SILVA, M. P. Strategies for solid sample treatment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 16-24, Jan. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(96\)00083-0](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(96)00083-0).

CAVANNA, Daniele et al. The scientific challenges in moving from targeted to non-targeted mass spectrometric methods for food fraud analysis: A proposed validation workflow to bring about a harmonized approach. **Trends in Food Science & Technology**, v. 80, p. 223-241, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.08.007>.

CECH, Nadja B.; ENKE, Christie G. Practical implications of some recent studies in electrospray ionization fundamentals. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 20, n. 6, p. 362-387, 2001. <https://doi.org/10.1002/mas.10008>.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **COVID-19 & antibiotic resistance**. Atlanta: CDC, 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>. Acesso em: abr. 2022.

CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Exposome and exposomics**. Atlanta: CDC, 2022. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/exposome/default.html>. Acesso em: out. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States**. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>. Acesso em: ago. 2022.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **COVID-19: U.S. impact on antimicrobial resistance**, Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, 2022. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:117915>. Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/covid19.html>. Acesso em: ago. 2022.

CENTRO DE ESTUDOS AVANÇADOS EM ECONOMIA APLICADA. **PIB do agronegócio brasileiro**. São Paulo: CEPEA, 2022. Disponível em: <https://www.cepea.esalq.usp.br/br/pib-do-agronegocio-brasileiro.aspx>. Acesso em: abr. 2022.

CHAGAS, Vinícius B. P.; CHAFFE, Pedro L. B.; BLÖSCHL, Günter. Climate and land management accelerate the Brazilian water cycle. **Nature Communications**, v. 13, p. 1-10, Aug. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32580-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-32580-x>. Acesso em: out. 2022.

CHAPMAN, John S. Disinfectant resistance mechanisms, cross-resistance, and co-resistance. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 51, p. 271-276, Jun. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0964-8305\(03\)00044-1](https://doi.org/10.1016/S0964-8305(03)00044-1).

CHARDIGNY, Jean-Michel; WALRAND, Stéphane. Plant protein for food: opportunities and bottlenecks. **OCL**, v. 23, n. 4, p. 1-6, 2016. <https://doi.org/10.1051/ocl/2016019>. Disponível em: <https://www.ocl-journal.org/articles/ocl/pdf/2016/04/ocl160019-s.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

CHARUAUD, Lise et al. Veterinary pharmaceutical residues in water resources and tap water in an intensive husbandry area in France. **Science of The Total Environment**, v. 664, p. 605-615, May 2019.

CHATELLIER, V. Review: international trade in animal products and the place of the European Union: main trends over the last 20 years. **Animal**, v. 15, Supl. 1, 1-12, Dec. 2021, <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100289>.

CHEMAXON. **logP Plugin**. Budapst: Chemaxon, 2022a. Disponível em: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/logp-plugin.md#src-1806637-logpplugin-fig-4>. Acesso em: dez. 2022.

CHEMAXON. **Pka Plugin**. Budapst: Chemaxon, 2022b. Disponível em: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/pka-plugin.md>. Acesso em: dez. 2022.

CHEMAXON. **Solubility prediction**. Budapst: Chemaxon, 2022c. Disponível em: <https://docs.chemaxon.com/display/docs/solubility-predictor.md>. Acesso em: dez. 2022.

CHEMICALIZE. **Calculate properties instantly, search chemical data, and draw molecules online**. Budapest: Chemicalize, 2022. Disponível em: <https://chemicalize.com/welcome>. Acesso em: abr. 2022.

CHEMSPIDER. **Search ChemSpider**. London: Royal Society of Chemistry, 2022. Disponível em: <http://www.chemspider.com/>. Acesso em: dez. 2022.

CHEN Jun; YING, Guang-Guo; DENG, Wen-Jing. Antibiotic residues in food: extraction, analysis, and human health concerns. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, p. 7569-7586, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01334>.

CHEN, Da et al. Characterization and cellular uptake of peptides derived from *in vitro* digestion of meat analogues produced by a sustainable extrusion process. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, no prelo, 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c01711>.

CHEN, Yi et al. **Sample preparation**. Journal of Chromatography A, v. 1184, n. 1-2, p. 191-219, Mar. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.026>.

CHIAOCHAN, Chayada et al. Efficient hydrophilic interaction liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the multiclass analysis of veterinary drugs in chicken muscle. **Analytica Chimica Acta**, v. 682, n. 1-2, p. 117-129, Dec. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.09.048>.

CHIARADIA, Mariza C.; COLLINS, Carol H.; JARDIM, Isabel C. S. F. O estado da arte da cromatografia associada à espectrometria de massas acoplada à espectrometria de massas na análise de compostos tóxicos em alimentos. **Química Nova**, v. 31, n. 3, p. 623-636, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000300030>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/Kk8wbpQ4zq7cGqdfSmZRrYh/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2023.

CHIBA, Naoko et al. Detection of *mcr-1*-mediated colistin resistance in *E. coli* isolate from imported chicken meat from Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 16, p. 249-250, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.02.004>.

CHICO, J. et al. High-throughput multiclass method for antibiotic residue analysis by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1213, n. 2, p. 189-199, Dec. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.10.023>.

CHIN, Kah Wei et al. An overview of antibiotic and antibiotic resistance. **Environmental Advances**, v. 11, Apr. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.envadv.2022.100331>.

CHINA. Ministério da Agricultura e da República Popular Rural. **Comunicado nº 194 do Ministério da Agricultura e Assuntos Rurais da República Popular da China**. Pequim: Ministério da Agricultura e da República Popular Rural, 2019. Disponível em: http://www.moa.gov.cn/govpublic/xmsyj/201907/t20190710_6320678.htm. Acesso em: abr. 2022.

CHONG, Xiao-Meng; HU, Chang-Qin. Compilation of an ESI-MS library of β -lactam antibiotics for rapid identification of drugs. **Chromatographia**, v. 68, p. 759-766, Nov. 2008. <http://doi.org/10.1365/s10337-008-0790-4>.

CHUMIKOV, A. E. et al. Design, characteristics and scientific tasks of the LASMA-LR laser ionization mass spectrometer onboard Luna-25 and Luna-27 space missions. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 469, Nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2021.116676>.

CHUNG, Stephen W. C.; LAM, Chi-Ho. Development of a 15-class multiresidue method for analyzing 78 hydrophilic and hydrophobic veterinary drugs in milk, egg and meat by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytical Methods**, v. 7, n. 16, p. 6764-6776, Jul. 2015. <https://doi.org/10.1039/C5AY01317H>.

CIFUENTES, Alejandri; DUGO, Paola; FANALI, Salvatore. Advances in food analysis. **Journal of Chromatography A**, v. 1313, Oct. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.09.024>.

CIFUENTES, Alejandri; DUGO, Paola; FANALI, Salvatore. Foreword. **Journal of Chromatography A**, v. 1428, p. 1-2, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.11.022>.

CLANCY, Cornelius J.; BUEHRLE, Deanne J.; NGUYEN, M. Hong. PRO: the COVID-19 pandemic will result in increased antimicrobial resistance rates. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 2, n. 3, p. 1-3, Sept. 2020. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlaa049>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jacamr/article/2/3/dlaa049/5872561>. Acesso em: ago. 2022.

CLARDY, Jon; FISCHBACH, Michael; CURRIE, Cameron. The natural history of antibiotics. **Current Biology**, v. 19, n. 11, p. R437-R441, Jun. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.04.001>. Disponível em: [https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822\(09\)00918-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098220900918X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/current-biology/fulltext/S0960-9822(09)00918-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS096098220900918X%3Fshowall%3Dtrue). Acesso em: dez. 2022.

CLARK, Susan B. et al. Confirmation of phenylbutazone residues in bovine kidney by liquid chromatography/mass spectrometry. **Journal of AOAC International**, v. 85, n. 5, p. 1009-1014, Sept. 2002. <https://doi.org/10.1093/jaoac/85.5.1009>.

CLIFCORN, L. E. The ACS Division of Agricultural and Food Chemistry: a historical review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 7, p. 544-546, Aug. 1959, 7, 544-546. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jf60102a604>.

COELHO, Nivia M. M. et al. Food chemistry: food quality and new analytical approaches. **Journal of Chemistry**, v. 2016, p. 1-2, 2016. <https://doi.org/10.1155/2016/7296348>. Disponível em: <https://downloads.hindawi.com/journals/jchem/2016/7296348.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

COMBS JR, G. F. Selenium in global food systems. **The British Journal of Nutrition**, v. 85, n. 5, p. 517-547, May 2001. <https://doi.org/10.1079/BJN2000280>.

COMINETTI, Cristiane *et al.* Considerações sobre estresse oxidativo, selênio e nutrigenética. **Nutrire: Revista da Sociedade Brasileira de Alimentação e Nutrição**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 131-153, dez. 2011. Disponível em: <http://sban.org.br/publicacoes/345.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. Principles of food safety. In: COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES. **White paper on food safety**. Brussels, CEC, 2000. Cap. 2, p. 8-9. Disponível em: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6d4b523b-dad8-4449-b2b4-9fa9b0d6e2be#>. Acesso em: dez. 2022.

COMPANYÓ, R. et al. Antibiotics in food: legislation and validation of analytical methodologies. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 395, n. 4, p. 877-891, Jul. 2009. <https://doi.org/10.1007/s00216-009-2969-4>.

CONCEIÇÃO-NETO, Orlando C. et al. Detection of the plasmid-mediated *mcr-1* gene in clinical KPC-2-producing *Escherichia coli* isolates in Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 50, n. 2, p. 282-284, Aug. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2017.05.003>.

CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL. **PIB do agronegócio cresceu abaixo das projeções**. São Paulo: CEPEA, 2022. Disponível em: https://www.cepea.esalq.usp.br/upload/kceditor/files/Cepea_CNA_PIB_JAn_Dez_2021_Mar%C3%A7o2022.pdf. Acesso em: abr. 2022.

CONFEDERAÇÃO DA AGRICULTURA E PECUÁRIA DO BRASIL. **VBP da agropecuária em 2022 deverá crescer 7,2%, alcançando 1,40 trilhão em 2022.** Brasília: CNA, 2022. Disponível em: <https://www.cnabrazil.org.br/boletins/vbp-da-agropecuaria-em-2022-devera-crescer-7-2-alcancando-1-40-trilhao-em-2022>. Acesso em: abr. 2022.

COOK, Michael A.; WRIGHT, Gerard D. The past, present, and future of antibiotics. **Science Translational Medicine**, v. 14, n. 657, Aug. 2022. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abo7793>.

COOPER, Kevin M. et al. Potential impacts of climate change on veterinary medicinal residues in livestock produce: An island of Ireland perspective. **Trends in Food Science & Technology**, v. 44, n. 1, p. 21-35, July 2015. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2014.03.007>.

COSTA, Wellington Felipe; GIAMBIAGI-DEMARVAL, Marcia; LAPORT, Marinella Silva. Antibiotic and heavy metal susceptibility of non-cholera vibrio isolated from marine sponges and sea urchins: could they pose a potential risk to public health? **Antibiotics**, v. 10, n. 12, 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121561>.

COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION. **G7 Leaders' Communiqué**. Elmau: European Union, 2022. <https://www.governo.it/sites/governo.it/files/2022-06-28-abschlusserklaerung-eng-web-data.pdf>. Acesso em: ago. 2022.

COUTINHO, et al. Understanding the molecular composition of petroleum and its distillation cuts. **Fuel**, v. 311, Mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.122594>.

COVAS, Taynara Rodrigues et al. Fractionation of polar compounds from crude oils by hetero-medium pressure liquid chromatography (H-MPLC) and molecular characterization by ultrahigh-resolution mass spectrometry. **Fuel**, v. 267, May 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2020.117289>.

COVEY, Thomas R.; THOMSON, Bruce A.; SCHNEIDER, Bradley B. Atmospheric pressure ion sources. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 28, n. 6, p. 870-897, Nov./Dec. 2009. <https://doi.org/10.1002/mas.20246>.

CRAVOTTO Giancarlo et al. Improved extraction of vegetable oils under high-intensity ultrasound and/or microwaves. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 15, n. 5, p. 898-902, Jul. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2007.10.009>.

CREUSOT, Nicolas et al. Retrospective screening of high-resolution mass spectrometry archived digital samples can improve environmental risk assessment of emerging contaminants: a case study on antifungal azoles. **Environment International**, v. 139, p. 1-10, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105708>.

CRUZAT, Vinicius et al. Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1-31, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10111564>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1564>. Acesso em: ago. 2022.

CULIOLI, Joseph; BERR, Cécile; MOUROT, Jacques. Muscle foods: consumption, composition and quality. **Sciences des Aliments**, v. 23, n. 1, p. 13-34, 2003.

<https://doi.org/10.3166/sda.23.13-34>. Disponível em: https://sda.revuesonline.com/gratuit/SDA23_1_013_034.pdf. Acesso em: maio 2022.

CUNHA, Kelly Francisco da et al. High-sensitivity method for the determination of LSD and 2-oxo-3-hydroxy-LSD in oral fluid by liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Forensic Toxicology**, v. 40, p. 322-331, Apr. 2022. <https://doi.org/10.1007/s11419-022-00622-0>.

CUNHA, T. J. et al. Effect of vitamin B12, animal protein factor and soil for pig growth. **Archives of Biochemistry**, v. 23, n. 2, p. 324-326, Sept. 1949.

CUNHA, Camila Cristina Rodrigues Ferreira da et al. Low-temperature partitioning extraction followed by liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of multiclass antibiotics in solid and soluble wastewater fractions. **Journal of Chromatography A**, v. 1650, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462256>.

CUONG, Nguyen et al. Antimicrobial usage in animal production: a review of the literature with a focus on low- and middle-income countries. **Antibiotics**, v. 7, n. 3, p. 1-205, Aug. 2018. <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030075>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/7/3/75/htm>. Acesso em out. 2022.

D'COSTA, Vanessa M. et al. Antibiotic resistance is ancient. **Nature**, v. 477, p. 457-461, July 2011. <https://doi.org/10.1038/nature10388>.

DAHAL, Deepa et al. Antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic: the missing patient perspective. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 1, p. 1-3, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlab030>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jacamr/article/3/1/dlab030/6179553>. Acesso em: ago. 2022.

DALEY, Cyntia A. et al. A review of fatty acid profiles and antioxidant content in grass-fed and grain-fed beef. **Nutrition Journal**, v. 9, p. 1-12, 2010. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-9-10>. Disponível em: <https://nutritionj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1475-2891-9-10.pdf>.

DAMBROSO-ALTAFINI, Daniela et al. Overuse of empirical antibiotics in a COVID-19 intensive care unit led to the spread of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria in a teaching hospital. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 30, p. 100-102, Sep. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.06.006>.

DASENAKI, Marilena E. et al. Qualitative multiresidue screening method for 143 veterinary drugs and pharmaceuticals in milk and fish tissue using liquid chromatography quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 18, p. 4493-4508, 2015. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00962>.

DASENAKI, Marilena E.; MICHALI, Christina S.; THOMAIDIS, Nikolaos S. Analysis of 76 veterinary pharmaceuticals from 13 classes including aminoglycosides in bovine muscle by hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1452, p. 67-80, jun. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.05.031>.

DASENAKI, Marilena E.; THOMAIDIS, Nikolaos S. Multi-residue determination of 115 veterinary drugs and pharmaceutical residues in milk powder, butter, fish tissue and eggs

using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 880, p. 103-121, Jun. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.04.013>.

DAYAN, A. D. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. **Veterinary Microbiology**, v. 35, n. 3-4, p. 213-226, Jun. 1993. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(93\)90146-X](https://doi.org/10.1016/0378-1135(93)90146-X).

DE BRABANDER, H. D. et al. Residue analysis: future trends from a historical perspective. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 7964-7976, Nov. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.02.027>.

DE BRABANDER, Hubert F et al. Qualitative or quantitative methods for residue analysis? **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 16, n. 8, p. 485-489, Sep. 1997. [https://doi.org/10.1016/S0165-9936\(97\)00076-9](https://doi.org/10.1016/S0165-9936(97)00076-9).

DEHMELT, Hans G. **Hang G. Dehmelt**: The Nobel Prize in Physics 1989. The Nobel Prize, 1989. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1989/dehmelt/facts/>. Acesso em: mar. 2023.

DEJA, Erin N. Novel β -lactamase inhibitors: new weapons in the arms race against antimicrobial resistance. **Clinical Microbiology Newsletter**, v. 43, n. 14, p. 119-125, July 2021. <https://doi.org/10.1016/j.clinmicnews.2021.06.004>.

DEL FIOL, Fernando de Sá et al. Consumption trends of antibiotics in Brazil during the COVID-19 pandemic. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 1-7, Mar. 2022. <http://doi.org/10.3389/fphar.2022.844818>.

DELLISANTI, Cosma D. Electrospray makes molecular elephants fly. **Nature Methods**, v. 12, suppl. 1, Oct. 2015. <https://doi.org/10.1038/nmeth.3525>.

DEMEYER, Daniel *et al.* Mechanisms linking colorectal cancer to the consumption of (processed) red meat: a review. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 16, p. 2747-2766, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.873886>.

DEMIREZEN, Dilek; URIÇ, Kadiriye. Comparative study of trace elements in certain fish, meat and meat products. **Meat Science**, v. 74, n. 2, p. 255-260, Oct. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2006.03.012>.

DESMARCHELIER, Aurélian et al. Screening of 154 veterinary drug residues in foods of animal origin using LC–MS/MS: first action 2020.04. **Journal of AOAC International**, v. 104, n. 3, p. 650-681, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1093/jaoacint/qsaa168>.

DESMARCHELIER, Aurélien et al. Extended coverage of veterinary drug residues in food by LC-HRMS to ensure food compliance and prevent the spread of antimicrobial resistance. **Microchemical Journal**, v. 183, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108057>.

DESMARCHELIER, Aurélien et al. Determination of 105 antibiotic, anti-inflammatory, antiparasitic agents and tranquilizers by LC-MS/MS based on an acidic QuEChERS-like extraction. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 35, n. 4, p. 647-661, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1080/19440049.2018.1429677>.

DEWDNEY, J. M. et al. Risk assessment of antibiotic residues of β -lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential. **Food and Chemical Toxicology**, v. 29, n. 7, p. 477-483, 1991. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(91\)90095-O](https://doi.org/10.1016/0278-6915(91)90095-O).

DI BERNARDINI, Roberta *et al.* Assessment of the angiotensin-I-converting enzyme (ACE-I) inhibitory and antioxidant activities of hydrolysates of bovine brisket sarcoplasmic proteins produced by papain and characterisation of associated bioactive peptidic fractions. **Meat Science**, v. 90, n. 1, p. 226-235, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.07.008>.

DIANA, Alessia et al. Effect of welfare standards and biosecurity practices on antimicrobial use in beef cattle. **Scientific Reports**, v. 10, p. 1-13, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77838-w>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-77838-w>. Acesso em: ago. 2022.

DIBNER, J. J.; RICHARDS, J. D. Antibiotic growth promoters in agriculture: history and mode of action. **Poultry Science**, v. 84, n. 4, p. 634-643, Apr. 2005. <https://doi.org/10.1093/ps/84.4.634>.

DIDONÉ, Elizeu Jonas et al. Mobilization and transport of pesticides with runoff and suspended sediment during flooding events in an agricultural catchment of Southern Brazil. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 39370–39386, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1007/s11356-021-13303-z>.

DIHN, A. et al. Utilisation de la Dalbavancine en vie réelle: cohorte nationale. **Médecine et Maladies Infectieuses**, v. 49, n. 4, p. S30, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2019.04.081>.

DOEHRING, Caroline; SUNDRUM, Albert. The informative value of an overview on antibiotic consumption, treatment efficacy and cost of clinical mastitis at farm level. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 165, p. 63-70, Apr. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2019.02.004>.

DOHLMAN, Erik; HANSEN, James; BOUSSIOS, David. **USDA agricultural projections to 2031**. Washington: USDA, 2022. Disponível em: <https://www.ers.usda.gov/publications/pub-details/?pubid=103309>. Acesso em: abr. 2022.

DOLLIVER, Holly; GUPTA, Satish. Antibiotic losses in leaching and surface runoff from manure-amended agricultural land. **Journal of Environmental Quality**, v. 37, p. 1227-1237, maio/jun. 2008. <https://doi.org/10.2134/jeq2007.0392>.

DOMAGK, Gerhard. **The Nobel Prize in physiology or medicine 1939**. The Nobel Prize, 2022. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/summary/>. Acesso em: jul. 2022.

DOMINGUEZ, Delfina C.; CHACÓN, Luz Maria; WALLACE, D'Janique. Anthropogenic activities and the problem of antibiotic resistance in Latin America: a water issue. **Water**, v. 13, n. 9, p. 1-14, Sept. 2021. <https://doi.org/10.3390/w13192693>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4441/13/19/2693/htm>. Acesso em out. 2022.

DONG, Hao et al. Advances in Analysis of contaminants in foodstuffs on the basis of orbitrap mass spectrometry: a review. **Food Analytical Methods**, v. 15, p. 803-819, Mar. 2022. <https://doi.org/10.1007/s12161-021-02168-0>.

DOYLE, M. Ellin. **Veterinary drug residues in processed meats-potential health risk:** a review of the scientific literature. Wisconsin: Food Research Institute, 2006. Disponível em: https://fri.wisc.edu/files/Briefs_File/FRIBrief_VetDrgRes.pdf. Acesso em: maio 2022.

DRYDEN, Matthew et al. Using antibiotics responsibly: right drug, right time, right dose, right duration. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 66, n. 11, p. 2441-2443, Nov. 2011. <https://doi.org/10.1093/jac/dkr370>.

DUAH, Marylene; BESHAY, Melissa. Omadacycline in first-line combination therapy for pulmonary *Mycobacterium abscessus* infection: a case series. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 122, p. 953-956, Sept. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.06.061>.

DULYAYANGKUL, Punyawee et al. Mutation of *kvrA* causes OmpK35 and OmpK36 porin downregulation and reduced meropenem-vaborbactam susceptibility in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 7, p. 2208-2219, 2020. <https://doi.org/10.1128/AAC.02208-19>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.02208-19>. Acesso em: out. 2022.

DUMONT, Emmie; VANHAECKE, Frank; CORNELIUS, Rita. Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 385, p. 1304-1323, 2006. <https://doi.org/10.1007/s00216-006-0529-8>.

DUNTAS, L. H. The role of Iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. **Hormone and Metabolic Research**, v. 47, n. 10, p. 721-726, 2015. <http://doi.org/10.1055/s-0035-1559631>. Disponível em: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0035-1559631>. Acesso em: set. 2022.

DUTRA, Debora Renata Cassoli de Souza et al. Method validation for multiresidue pesticide determination in riverbed sediment using QuEChERS and GC-MS/MS and application in samples from an important watershed in Central Western Brazil. **International Journal of Environmental Analytical Chemistry**, v. 100, n. 13, p. 1536-1548, 2020. <https://doi.org/10.1080/03067319.2019.1657107>.

DUTRA, Mauricio Cabral et al. Antimicrobial use in Brazilian swine herds: assessment of use and reduction. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 1-13, 2021. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040881>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/4/881/pdf?version=1618992456>. Acesso em: abr. 2022.

EBELE, Anekwe Jennifer; ABDALLAH, Mohamed Abou-Elwafa; HARRAD, Stuart. Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in the freshwater aquatic environment. **Emerging Contaminants**, v. 3, n. 1, p. 1-16, Mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.emcon.2016.12.004>.

EL-GHALI, Amer et al. Sulbactam-durlobactam: a novel β -lactam- β -lactamase inhibitor combination targeting carbapenem-resistant acinetobacter baumannii infections. **Pharmacotherapy**, Apr. 2023. <https://doi.org/10.1002/phar.2802>.

ELIUK, Shannon; MAKAROV, Alexander. Evolution of orbitrap mass spectrometry instrumentation. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 8, p. 61-80, 2015. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-071114-040325>.

ELLISON, S. L. R.; FEARN, T. Characterising the performance of qualitative analytical methods: Statistics and terminology. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, n. 6, p. 468-476, Jun. 2005. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.03.007>.

EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. Brasil em 50 alimentos. Brasília: EMBRAPA, 2023. Disponível em: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/doc/1153294/1/BRASIL-50-ALIMENTOS.pdf>. Acesso em: abr. 2023.

ESTÉVEZ, Mario. Protein carbonyls in meat systems: a review. **Meat Science**, v. 89, n. 3, p. 259-279, Nov. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2011.04.025>.

ESTRELA, Paulo Felipe Neves et al. Fast, low-cost and highly specific colorimetric RT-LAMP assays for inference of SARS-CoV-2 Omicron BA.1 and BA.2 lineages. **Analytical Methods**, n. 24, p. 5613-5622, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1039/D2AN01625G>.

EURACHEM. **Eurachem guides**. Gembloux Belgique: Eurachem, 2016. Disponível em: eurachem.org/index.php/publications/guides. Acesso em: 06 dez. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. **A European one health action plan against antimicrobial resistance (AMR)**. Bruxelas: EC, 2017. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/system/files/2020-01/amr_2017_action-plan_0.pdf. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Commission implementing decision (EU) 2020/1729 of 17 November 2020 on the monitoring and reporting of antimicrobial resistance in zoonotic and commensal bacteria and repealing Implementing Decision 2013/652/EU (notified under document C(2020) 7894) (Only the English version is authentic). **Official Journal of the European Union**, L387, p. 8-21, Nov. 2020. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32020D1729&from=EN>. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Regulation (EU) 2019/1871 of 7 November 2019 on reference points for action for non-allowed pharmacologically active substances present in food of animal origin and repealing Decision 2005/34/EC (Text with EEA relevance). **Official Journal of the European Communities**, L289, p. 41-46, nov. 2019. Disponível em: <http://data.europa.eu/eli/reg/2019/1871/oj>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Community Reference Laboratories Residues. **Guidelines for the validation of screening methods for residues of veterinary medicines**: initial validation and transfer. Berlin: CRL, 2010. Disponível em: https://food.ec.europa.eu/system/files/2016-10/cs_vet-med-residues_guideline_validation_screening_en.pdf. Acesso em: 14 out. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Consolidated version of the treaty on the functioning of the European Union. **Official Journal of the European Union**, C326, 26 Out. 2012. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:12012E/TXT&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Opinion of the European Economic and Social Committee on the "White Paper on Food Safety". **Official Journal of the European Communities**, C204, 18 jul. 2000. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A52000AC0585&qid=1655248445411>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. **RASFF Windows**: version 2.2.1. Bruxelas: EU, 2022. Disponível em: <https://webgate.ec.europa.eu/rasff-window/screen/search>. Acesso em: set. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EC) No 178/2002 of the European Parliament and of the Council of 28 January 2002 laying down the general principles and requirements of food law, establishing the European Food Safety Authority and laying down procedures in matters of food safety. **Official Journal of the European Communities**, L31, 01 Feb. 2002. Disponível em: https://www.legislation.gov.uk/eur/2002/178/pdfs/eur_20020178_adopted_en.pdf. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EC) No 470/2009 of the European Parliament and of the Council of 6 May 2009 laying down Community procedures for the establishment of residue limits of pharmacologically active substances in foodstuffs of animal origin, repealing Council Regulation (EEC) No 2377/90 and amending Directive 2001/82/EC of the European Parliament and of the Council and Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council. **Official Journal of the European Union**, L152, p. 11-22, Jun. 2009. Disponível em: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/470/oj>. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EU) 2019/4 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on the manufacture, placing on the market and use of medicated feed, amending Regulation (EC) No 183/2005 of the European Parliament and of the Council and repealing Council Directive 90/167/EEC. **Official Journal of the European Union**, L 4, p. 1-23, Jan. 2019. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0004&from=EN>. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN COMMISSION. 2011/163/EU: Commission Decision of 16 March 2011 on the approval of plans submitted by third countries in accordance with Article 29 of Council Directive 96/23/EC (notified under document C(2011) 1630). **Official Journal of the European Union**, L70, p. 40-46, Mar. 2011. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32011D0163&qid=1653492896281&from=en> Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. **A European green deal**: striving to be the first climate-neutral continent. European Commission, 2023. Disponível em: https://commission.europa.eu/strategy-and-policy/priorities-2019-2024/european-green-deal_en. Acesso em: fev. 2023.

EUROPEAN COMMISSION. **Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed**: SANTE/12682/2019. Roma: European Commission, 2019. Disponível em: <https://www.eurl->

pesticides.eu/userfiles/file/EurIALL/AqcGuidance_SANTE_2019_12682.pdf. Acesso em: 6 dez. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Implementing Regulation (EU) 2021/808 of 22 March 2021 on the performance of analytical methods for residues of pharmacologically active substances used in food-producing animals and on the interpretation of results as well as on the methods to be used for sampling and repealing Decisions 2002/657/EC and 98/179/EC. **Official Journal of the European Union**, L180, p. 84-109, May 2021. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32021R0808&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Commission Regulation EU/37/2010 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin. **Official Journal of the European Union**, L15, p. 1-72, Jan. 2010. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010R0037&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. **Communication from the Commission: the European green deal**. Brussels: EUR, 2019. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52019DC0640>. Acesso em: dez. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Council Directive 96/23/EC of 29 April 1996 on measures to monitor certain substances and residues thereof in live animals and animal products and repealing Directives 85/358/EEC and 86/469/EEC and Decisions 89/187/EEC and 91/664/EEC. **Official Journal of the European Union**, L125, p. 10-32, May. 1996. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31996L0023&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. **Farm to Fork strategy**. Brussels: EUR, 2020. Disponível em: https://food.ec.europa.eu/system/files/2020-05/f2f_action-plan_2020_strategy-info_en.pdf. Acesso em: dez. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EC) n° 1831/2003 of the European Parliament and of the Council of 22 September 2003 on additives for use in animal nutrition. **Official Journal of the European Union**, L268, p. 29-43, Set. 2003. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1831&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EU) 2017/625 of the European Parliament and of the Council of 15 March 2017 on official controls and other official activities performed to ensure the application of food and feed law, rules on animal health and welfare, plant health and plant protection products... **Official Journal of the European Union**, L95, p. 1-142, Apr. 2017. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0625&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMISSION. Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council of 11 December 2018 on veterinary medicinal products and repealing Directive 2001/82/EC. **Official Journal of the European Union**, L4, p. 4-43, Jan. 2019. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0006&from=EN>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN COMMITTEE FOR STANDARDIZATION. **Standard method EN 15662: foods of plant origin - multimethod for the determination of pesticide residues using GC- and LC-based analysis following acetonitrile extraction/partitioning and clean-up by dispersive SPE: modular QuEChERS-method.** Newark: CEN, 2018.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed Sante 11312/2021.** Parma: EFSA, 2021. Disponível em: https://www.eurl-pesticides.eu/userfiles/file/EurlALL/SANTE_11312_2021.pdf. Acesso em: 06 dez. 2022.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. **EFSA Journal**, v. 17, n. 3, p. 1-77, 2019. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2019.5634>. Acesso em: fev. 2023.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. International framework dealing with human risk 2124 assessment of combined exposure to multiple chemicals. **EFSA Journal**, v. 11, n. 7, p. 1-69, 2013. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3313>. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2013.3313>. Acesso em: fev. 2023.

EUROPEAN FOOD SAFETY AUTHORITY. **Report for 2020 on the results from the monitoring of veterinary medicinal product residues and other substances in live animals and animal products.** Parma: EFSA, 2022, v. 19, n. 2, p. 1-91, Feb. 2022. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7143>. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/pt/supporting/pub/en-7143>. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **European surveillance of veterinary antimicrobial consumption (ESVAC).** Amsterdam: EMA, 2021. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/veterinary-regulatory/overview/antimicrobial-resistance/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac>. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020.** Luxembourg: Office of the European Union, 2021a. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Third joint inter-agency report on integrated analysis of consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals in the EU/EEA. **EFSA Journal**, v. 19, n. 6, p. 6712, 2021b. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6712>. Disponível em: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2021.6712>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN UNION REFERENCE LABORATORY. **EURL guidance on minimum method performance requirements (MMPRs) for specific pharmacologically active substances in specific animal matrices.** Brussels: EURL, 2020. Disponível em:

https://eurl-residues.eu/wp-content/uploads/2020/12/EURL_MMPR_guidance-paper_final.pdf. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN UNION. 2002/657/EC: Commission Decision of 12 August 2002 implementing Council Directive 96/23/EC concerning the performance of analytical methods and the interpretation of results (Text with EEA relevance) (notified under document number C(2002) 3044). **Official Journal of the European Communities**, L221, p. 8-36, ago. 2002. Disponível em: <http://data.europa.eu/eli/dec/2002/657/oj>. Acesso em: abr. 2022.

EUROPEAN UNION. **Attitudes of Europeans towards the environment**. Rome: Eurobarometer; 2020. Disponível em: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2257>.

EUROPEAN UNION. Commission Delegated Regulation (EU) 2023/905 of 27 February 2023 supplementing Regulation (EU) 2019/6 of the European Parliament and of the Council as regards the application of the prohibition of use of certain antimicrobial medicinal products in animals or products of animal origin exported from third countries into the Union (Text with EEA relevance). **Official Journal of the European Union**, L 116, 4 May 2023. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32023R0905&qid=1690684244636>. Acesso em: jul. 2023.

EUROPEAN UNION. **Farm to fork strategy**: for a fair, healthy and environmentally-friendly food system. Bruxelas: EU, 2020. Disponível em: https://ec.europa.eu/food/system/files/2020-05/f2f_action-plan_2020_strategy-info_en.pdf. Acesso em: maio 2022.

EUROPEAN UNION. Regulation (EC) No 396/2005 of the European Parliament and of the Council of 23 February 2005 on maximum residue levels of pesticides in or on food and feed of plant and animal origin and amending Council Directive 91/414/EEC Text with EEA relevance. **Official Journal of the European Union**, 16 Mar. 2005, Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005R0396&from=EN>. Acesso em: fev. 2023.

EWBANK, Ana Carolina et al. Extended-spectrum β -lactamase (ESBL)-producing *Escherichia coli* survey in wild seabirds at a pristine atoll in the southern Atlantic Ocean, Brazil: First report of the O25b-ST131 clone harboring *bla*_{CTX-M-8}. **Science of the Total Environment**, v. 806, Pt. 2, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.150539>.

EYKEN, Annie von; BAYEN, Stéphane. Optimization of the data treatment steps of a non-targeted LC-MS-based workflow for the identification of trace chemical residues in honey. **Journal of The American Society for Mass Spectrometry**, v. 30, n. 5, p. 765-777, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1007/s13361-019-02157-y>.

FABRIS, André Luís et al. Development of a dispersive liquid-liquid microextraction for synthetic cathinones in biological fluids based on principles of green analytical toxicology. **Journal of Analytical Toxicology**, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1093/jat/bkad003>.

FAIRWEATHER-TAIT, Susan J. *et al.* Selenium in human health and disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 7, p. 1337-1383, Apr. 2011. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3275>.

FAKHROLMOBASHERI, Mohammad *et al.* COVID 19 and selenium deficiency: a systematic review. **Biological Trace Element Research**, v. 200, p. 3945-3956, Sept. 2022. <https://doi.org/10.1007/s12011-021-02997-4>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12011-021-02997-4>. Acesso em: set. 2022.

FALAGAS, Matthew E.; KASIAKOU, Sofia K. Colistin: the revival of polymyxins for the management of multidrug-resistant gram-negative bacterial infections. **Clinical Infectious Disease**, v. 40, n. 9, p. 1333-1341, May 2005. <http://doi.org/10.1086/429323>.

FARM ANIMAL WELFARE COUNCIL. **Farm animal welfare in Great Britain**: past, present and future. London: FAWC, 2009. Disponível em: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/319292/Farm_Animal_Welfare_in_Great_Britain_-_Past__Present_and_Future.pdf. Acesso em: abr. 2022.

FATOKI, Olalekan S. *et al.* Multi-residue method for the determination of selected veterinary pharmaceutical residues in surface water around livestock agricultural farms. **Heliyon**, v. 4, n. 12, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018>.

FELÍCIO, Pedro Eduardo de. Serviço de Inspeção Federal comemora um século de existência: histórico sucinto da atuação do SIF no setor de carnes. **Beepoint**, 20 fev. 2015. Disponível em: <https://www.beepoint.com.br/servico-de-inspecao-federal-comemora-um-seculo-de-existencia-historico-sucinto-da-atuacao-sif-no-setor-de-carne/>. Acesso em: mar. 2023.

FENN, John B. Electrospray wings for molecular elephants: Nobel lecture. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 42, n. 33, p. 3871-3894, Aug. 2003. <https://doi.org/10.1002/anie.200300605>.

FENN, John B. **John B. Fenn**: The Nobel Prize in Chemistry 2002. The Nobel Prize, 2002. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2002/fenn/lecture/>. Acesso em: mar. 2023.

FENN, John B. Research in retrospect: some biographical of a journeyman chemist. **Annual Review of Physical Chemistry**, v. 47, n. 1, p. 1-41, 1996. <https://doi.org/10.1146/annurev.physchem.47.1.1>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.physchem.47.1.1>. Acesso em: mar. 2023.

FERNANDES, Miriam R. *et al.* Silent dissemination of colistin-resistant *Escherichia coli* in South America could contribute to the global spread of the *mcr-1* gene. **Euro Surveill**, v. 21, n. 17, p. 1-6, 2016. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.17.30214>. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/21/17/eurosurv-21-30214-1.pdf?expires=1659712533&id=id&accname=guest&checksum=F98D7FB7BC86235A0B6121EDC305D51B>. Acesso em: jun. 2022.

FERRANTE, Lucas; FEARNside, Philip M. Countries should boycott Brazil over export-driven deforestation. **Nature**, v. 601, n. 7893, p. 318, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-00094-7>.

FERREIRA, Daniel de Abreu Reis et al. Morpho-molecular identification, pathogenicity for *Piaractus mesopotamicus*, and antimicrobial susceptibility of a virulent *Flavobacterium columnare* isolated from Nile tilapia cultured in Brazil. **Aquaculture**, v. 560, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738486>.

FERREIRA, Joseane Cristina et al. Virulence potential of commensal multidrug resistant *Escherichia coli* isolated from poultry in Brazil. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 65, p. 251-256, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.07.037>.

FIDDES, Nick. **Meat a natural symbol**. Abingdon: Routledge, 1991.

FIERENS, Sébastien; LERNOUT, Tinne; VLEMINCKX, Christiane. Primary risk assessment done after detection of fipronil in eggs in Belgium. **Toxicology Letters**, v. 295, p. S177-S178, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.823>.

FILIPPOU, Olga; BITAS, Dimitrius; SAMANIDOU, Victoria. Green approaches in sample preparation of bioanalytical samples prior to chromatographic analysis. **Journal of Chromatography B**, v. 1043, p. 44-62, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2016.08.040>.

FLEMING, Alexander. On the antibacterial action of cultures of a penicillium, with special reference to their use in the isolation of *B. influenzae*. **The British Journal of Experimental Pathology**, v. 10, n. 3, p. 226-236, Jun. 1929. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2048009/pdf/brjexppathol00255-0037.pdf>. Acesso em: out. 2022.

FLEMING, Alexander. Penicillin. **Nobel Lecture**, 11 Dez. 1945. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/fleming-lecture.pdf>. Acesso em: out. 2022.

FLEMING, Alexander; CHAIN, Ernst B.; FLOREY, Howard. **The Nobel Prize in physiology or medicine 1945**. The Nobel Prize, 2022. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/>. Acesso em: jul. 2022.

FLYNN, Katherine et al. An introduction to current food safety needs. **Trends in Food Science & Technology**, v. 84, p. 1-3, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.09.012>.

FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **2020: summary report on antimicrobials sold or distributed for use in food-producing animals**. Silver Spring: FDA, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/cvm-updates/fda-releases-annual-summary-report-antimicrobials-sold-or-distributed-2020-use-food-producing#:~:text=This%20year's%20report%20shows%20that,the%20peak%20year%20of%20sales>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **About Codex alimentarius**. Washington: FAO, 2022. Disponível em: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/about-codex/en/#c453333>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **Brazil**. Rome: FAO; 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/faostat/en/#country/21>. Acesso em: 28 fev. 2022.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **Code of practice to minimize and contain foodborne antimicrobial resistance**. Rome: FAO, 2021c. Disponível em: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXC%2B61-2005%252FCXC_061e.pdf. Acesso em: jul. 2023.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **Foodborne antimicrobial resistance: compendium of standards**. Rome: FAO, 2023. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cb8554en/cb8554en.pdf>. Acesso em: jul. 2023.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **Guidelines for risk analysis of foodborne antimicrobial resistance**. Roma: FAO, 2021b. Disponível em: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXG%2B77-2011%252FCXG_077e.pdf. Acesso em: ago. 2022.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **Guidelines on integrated monitoring and surveillance of foodborne antimicrobial resistance**. Roma: FAO, 2021a. Disponível em: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXG%2B94-2021%252FCXG_94e.pdf. Acesso em: ago. 2022.

FOOD AND AGRICULTURAL ORGANIZATION. **OECD-FAO agricultural outlook 2021-2030**. Rome: OECD, 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/publications/oecd-fao-agricultural-outlook/2021-2030/en/>. Acesso em: mar. 2023.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Code of practice on good animal feeding**. Rome: FAO, 2004. (CXC, 54). Disponível em: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/committees/committee/related-standards/en/?committee=TFAF>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Codex work on Antimicrobial Resistance (AMR)**. Rome: FAO, 2015. Disponível em: https://www.codexalimentarius.nl/sites/codexalimentarius.nl/files/bijlagen/cl_15_21e_amr.pdf. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2016-2020**. Rome: FAO, 2016. Disponível em: <https://www.fao.org/3/i5996e/i5996e.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **The FAO Action Plan on Antimicrobial Resistance 2021–2025: supporting innovation and resilience in food and agriculture sectors**. Rome: FAO, 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cb5545en/cb5545en.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Assuring food safety and quality: guidelines for strengthening national food control systems**. Disponível em: Rome:

FAO, 2003. Disponível em: <https://www.fao.org/3/y8705e/y8705e.pdf>. Acesso em: abr. 2023.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Brazil**. Rome: FAO, 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/faostat/en/#country/21>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Carryover in feed and transfer from feed to food of unavoidable and unintended residues of approved veterinary drugs**: Report of the Joint FAO/WHO expert meeting. Rome: FAO/ WHO, 2019. <https://doi.org/10.4060/CA6296EN>.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Code of practice to minimize and contain foodborne antimicrobial resistance CXC 61-2005**. Rome: FAO, 2021. Disponível em: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXC%2B61-2005%252FCXC_061e.pdf. Acesso em: jun. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. Codex Alimentarius Commission. **Codex guidelines for the establishment of a regulatory programme for control of veterinary drug residues in foods**: control of veterinary drug residues in milk and milk products. Rome: FAO, 1993. Disponível em: https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/shproxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FShared%2BDocuments%252FArchive%252FMeetings%252FCCRVDf%252Fccrvdf13%252Frv01_08e.pdf. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Codex Alimentarius Commission: procedural manual**. 27th ed. Rome: FAO, 2019. Disponível em: <https://www.fao.org/3/ca2329en/CA2329EN.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Cooperation to combat health risks at the animal-human-ecosystems interface in the context of the “one health” approach and including antimicrobial resistance**. Rome: FAO, 2022. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cb9403en/cb9403en.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **FAOSTAT**. Roma: FAO, 2023. Disponível em: <https://www.fao.org/faostat/en/#data>. Acesso em: 26 abr. 2023.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Food and agriculture projections to 2050**. Rome: FAO, 2018b. Disponível em: <https://www.fao.org/global-perspectives-studies/food-agriculture-projections-to-2050/en/>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Food outlook**: biannual report on global food markets. Rome: FAO, 2022. <https://doi.org/10.4060/cb9427en>. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cb9427en/cb9427en.pdf>. Acesso em: out. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Guidelines for the design and implementation of national regulatory food safety assurance program associated with the use of veterinary drugs in food producing animals**. Rome: FAO, 2009. Disponível em: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fco>

dex%252FStandards%252FCXG%2B71-2009%252FCXG_071e_2014.pdf. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Livestock Sector contributions to achieving SDGs:** executive summary. Rome: FAO, 2020. Disponível em: <https://www.fao.org/3/nd382en/nd382en.pdf>. Acesso em: maio 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Maximum residue limits (MRLs) and risk management recommendations (RMRs) for residues of veterinary drugs in foods.** Roma: FAO, 2021. Disponível em: <https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXM%2B2%252FMRL2e.pdf>. Acesso em: 14 set. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Protein quality evaluation.** Rome: **FAO/WHO**, 1991. Disponível em: <https://www.fao.org/3/t0501e/t0501e00.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Shaping the future of livestock: sustainably, responsibly, efficiently.** Rome: FAO, 2018. Disponível em: <https://www.fao.org/3/l8384EN/l8384en.pdf>. Acesso em: maio 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Statistical yearbook:** world food and agriculture 2021. Rome: FAO, 2021. <https://doi.org/10.4060/cb4477en>. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cb4477en/cb4477en.pdf>. Acesso em: maio 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **The future of food and agriculture: alternative pathways to 2050.** Rome: FAO, 2018c. Disponível em: <https://www.fao.org/policy-support/%20tools-and-publications/%20resources-details/en/c/1259562/>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **The state of food security and nutrition in the world 2018:** building climate resilience for food security and nutrition. Rome, FAO, 2018a. Disponível em: <https://www.fao.org/3/l9553EN/l9553en.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **The state of food security and nutrition in the World 2021:** transforming food systems for food security, improved nutrition and affordable healthy diets for all. Rome, FAO, 2021. <https://doi.org/10.4060/cb4474en>. Disponível em: <https://www.fao.org/3/cb4474en/cb4474en.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION. **Transforming the livestock sector through the sustainable development goals.** Rome: FAO, 2018. <https://doi.org/10.4060/ca1201en>. Disponível em: <https://www.fao.org/3/ca1201en/ca1201en.pdf>. Acesso em: maio 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Acceptance criteria for confirmation of identity of chemical residues using exact mass data for the FDA Foods and Veterinary Medicine Program.** Silver Spring: FDA, 2015. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/96499/download>. Acesso em: mar. 2023.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **FDA approved drugs**. Washington: FDA, 2022. Disponível em: <https://www.centerwatch.com/directories/1067-fda-approved-drugs/topic/116-infections-and-infectious-diseases>. Acesso em: out. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidelines for the validation of chemical methods in food, feed, cosmetics, and veterinary products**. 3rd Ed. Silver Spring: FDA, 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/81810/download>. Acesso em: 6 dez. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Post-approval monitoring of animal drugs, feeds and devices: illegal residues in meat, poultry, seafood, and other animal derived foods**. (Program 7371.006). Mariland: FDA, 2005. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/compliance-enforcement/cvm-compliance-programs>. Acesso em: maio 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **The judicious use of medically important antimicrobial drugs in food-producing animals**. Rockville: FDA, 2012. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cvm-gfi-209-judicious-use-medically-important-antimicrobial-drugs-food-producing-animals>. Acesso em: jun. 2022.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Timeline of FDA action on antimicrobial resistance. Rockville: FDA, 2022b. Disponível em: <https://www.fda.gov/animal-veterinary/antimicrobial-resistance/timeline-fda-action-antimicrobial-resistance>. Acesso em: abr. 2022.

FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE. **Illinois firm recalls imported beef products due to potential animal drug contaminant**. Washington: USDA, 2020a. Disponível em: <https://www.fsis.usda.gov/recalls-alerts/illinois-firm-recalls-imported-beef-products-due-potential-animal-drug-contaminant-0>. Acesso em: dez. 2022.

FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE. **Recall notification report**. Washington: USDA, 2020b. Disponível em: <https://www.fsis.usda.gov/recalls-alerts/recall-notification-report-29>. Acesso em: 6 dez. 2022.

FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE. **Recalls & public health alerts**. Washington: USDA, 2022a. Disponível em: <https://www.fsis.usda.gov/recalls>. Acesso em: dez. 2022.

FOOD SAFETY AND INSPECTION SERVICE. **Residue sampling results: fiscal year 2019 red book**. Washington: USDA, 2022b. Disponível em: <https://www.fsis.usda.gov/news-events/publications/residue-sampling-results-fiscal-year-2019-red-book>. Acesso em: 6 dez. 2022.

FOODDATA CENTRAL. **Beef, composite of trimmed retail cuts, separable lean only, trimmed to 0" fat, all grades, raw**. Washington: USDA, 2019b. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/174760/nutrients>. Acesso em: abr. 2022.

FOODDATA CENTRAL. **Beef, short loin, porterhouse steak, separable lean only, trimmed to 1/8" fat, select, raw**. Washington: USDA, 2019a. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/query=746762>. Acesso em: abr. 2022.

FRANÇA, Daniela et al. Molecular-level characterization of Brazilian pre-salt crude oils by advanced analytical techniques. **Fuel**, v. 293, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2021.120474>.

FREITAS, Andreia; BARBOSA, Jorge; RAMOS, Fernando. Multi-residue and multi-class method for the determination of antibiotics in bovine muscle by ultra-high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Meat Science**, v. 98, n. 1, p. 58-64, set. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.04.003>.

FROST, Isabel et al. Global geographic trends in antimicrobial resistance: the role of international travel. **Journal of Travel Medicine**, v. 26, n. 8, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.1093/jtm/taz036>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jtm/article/26/8/taz036/5496989>. Acesso em: mar. 2023.

FU, Qiuguo et al. Comprehensive screening of polar emerging organic contaminants including PFASs and evaluation of the trophic transfer behavior in a freshwater food web. **Water Research**, v. 218, Jun. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2022.118514>.

FU, Yanqing et al. Nontargeted screening of chemical contaminants and illegal additives in food based on liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 96, p. 89-98, Nov. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.07.014>.

FU, Yu; YOUNG, Jette F.; THERKILDSEN, Margrethe. Bioactive peptides in beef: endogenous generation through postmortem aging. **Meat Science**, v. 123, p. 134-142, Jan. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.09.015>.

FUGA, Bruna et al. WHO critical priority *Escherichia coli* as one health challenge for a post-pandemic scenario: genomic surveillance and analysis of current trends in Brazil. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 2, p. 1-18, Mar./Apr. 2022. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01256-21>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/spectrum.01256-21>. Acesso em: jun. 2022.

FUNG Fred; WANG Huei-Shyong; MENON Suresh. Food safety in the 21st century. **Biomedical Journal**, v. 41, n. 2, p. 88-95, Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.03.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417017304055>. Acesso em: out. 2022.

FURLAN, João Pedro Rueda et al. High occurrence of colistin- and multidrug-resistant strains carrying *mcr-1* or an underestimated *mcr-1.26* allelic variant along a large Brazilian river. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 30, p. 127-129, Sept. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.05.030>.

FURLAN, Leonardo; CAMELLI, Bruno. The regrettable story of the “Covid Kit” and the “Early Treatment of Covid-19” in Brazil. **The Lancet Regional Health: Americas**, v. 4, p. 1-3, Dec. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100089>.

GAGLIARDI, Nancy. Consumers want healthy foods--and will pay more for them. **Forbes**, 18 Feb. 2015. Disponível em: <https://www.forbes.com/sites/nancygagliardi/2015/02/18/consumers-want-healthy-foods-and-will-pay-more-for-them/?sh=6515e94f75c5>. Acesso em: abr. 2022.

GAIBANI, Paolo et al. Dynamic evolution of imipenem/relebactam resistance in a KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* from a single patient during ceftazidime/avibactam-based treatments. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 6, p. 1570-1577, May 2022. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac100>.

GAŁUSZKA, Agnieszka; MIGASZEWSKI, Zdzisław; NAMIEŚNIK, Jacek. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 50, p. 78-84, Oct. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2013.04.010>.

GAMBOA-CRUZ, Carlota et al. Assessing antibiotic residues in piglet liver and kidney samples: How to manage the results obtained. **Food Control**, v. 122, Apr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2020.107819>.

GANDRA, S.; BARTER, D. M.; LAXMINARAYAN, R. Economic burden of antibiotic resistance: how much do we really know? **Clinical Microbiology and Infection**, v. 20, n. 10, p. 973-980, Oct. 2014. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12798>.

GARCÍA-CAÑAS, Virginia et al. Present and future challenges in food analysis: foodomics. **Analytical Chemistry**, v. 84, n. 23, p. 10150-10159, Sept. 2012. <https://doi.org/10.1021/ac301680q>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ac301680q>. Acesso em: abr. 2022.

GARRIDO, Bruno Carius et al. Assessing limits of detection in qualitative methods: A simple implementation of logistic regression in a web-based R Shiny application environment and its potential in toxicology and doping control. **Drug Testing Analysis**, v. 15, n. 1, p. 66-74, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1002/dta.3367>.

GASMI, Amin et al. Micronutrients as immunomodulatory tools for COVID-19 management. **Clinical Immunology**, v. 220, p. 1-9, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108545>.

GASPAR, Ana Filipa et al. Development and validation of a multi-residue and multi-class screening method of 44 antibiotics in salmon (*Salmo salar*) using ultra-high-performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry: application to farmed salmon. **Journal of Chromatography B**, v. 1118-1119, p. 78-84, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.04.038>.

GASPARETO, Natália et al. Protein Consumption: Inadequacy in Amount, Food Sources, and Mealtime Distribution in Community-Dwelling Older Adults. **Ageing International**, v. 48, p. 132-145, 2023. <https://doi.org/10.1007/s12126-021-09465-3>.

GATMAITAN, Abigail N. et al. Rapid analysis and authentication of meat using the masspec pen technology. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, p. 3527-3536, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07830>.

GAUGAIN, Murielle et al. Control of antimicrobials in feed using liquid chromatography: tandem mass spectrometry: assessment of cross-contamination rates at the farm level. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 34, p. 9033-9042, Aug. 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c02999>.

GEHRING, R.; BAYNES, R. E.; RIVIÈRE, J. E. Application of risk assessment and management principles to the extralabel use of drugs in food-producing animals. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 29, n. 1, p. 5-14, Feb. 2006. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.2006.00707.x>.

GEIS-ASTEGGIANTE, Lucia et al. Ruggedness testing and validation of a practical analytical method for > 100 veterinary drug residues in bovine muscle by ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1258, p. 43-54, Oct. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.08.020>.

GEIS-ASTEGGIANTE, Lucia et al. Structural characterization of product ions by electrospray ionization and quadrupole time-of-flight mass spectrometry to support regulatory analysis of veterinary drug residues in foods. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 28, n. 10, p. 1061-1081, May 2014. <http://doi.org/10.1002/rcm.6871>.

GIACALONE, Davide *et al.* Health and quality of life in an aging population: food and beyond. **Food Quality and Preference**, v. 47, p. 166-170, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2014.12.002>.

GIBBS, Paul. The evolution of One Health: a decade of progress and challenges for the future. **The Veterinary Record**, v. 174, n. 4, p. 85-91, Jan. 2014. <http://doi.org/10.1136/vr.g143>.

GIBSON, Rosalind S. et al. A review of phytate, iron, zinc, and calcium concentrations in plant-based complementary foods used in low-income countries and implications for bioavailability. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 31, Suppl. 2, p. S134-S146, Jun. 2010. <https://doi.org/10.1177/15648265100312S206>.

GIBSON, Rosalind S.; HOTZ, Christine. The adequacy of micronutrients in complementary foods. **Pediatrics**, v. 106, n. 5, p. 1298-1299, Nov. 2000. <https://doi.org/10.1542/peds.106.S4.1298>.

GIEDYK, Maciej; GOLISZEWSKA, Katarzyna; GRYKO, Dorota. Vitamin B₁₂ catalysed reactions. **Chemical Society Reviews**, v. 44, p. 3391-3404, 2015. <https://doi.org/10.1039/C5CS00165J>.

GIL, Saulo et al. Acute muscle mass loss predicts long-term fatigue, myalgia, and health care costs in COVID-19 survivors. **The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine**, v. 24, n. 1, p. 10-16, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2022.11.013>. Disponível em: <https://www.jamda.com/action/showPdf?pii=S1525-8610%2822%2900891-X>. Acesso em: mar. 2023.

GIUSEPPONI, Danilo et al. Transfer of a multiclass method for over 60 antibiotics in food from high resolution to low resolution mass spectrometry. **Molecules**, v. 24, n. 16, p. 1-20. 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24162935>.

GOHLKE, Roland S.; MCLAFFERTY, Fred W. Early gas chromatography/mass spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 4, n. 5, p. 367-371, May 1993. [https://doi.org/10.1016/1044-0305\(93\)85001-E](https://doi.org/10.1016/1044-0305(93)85001-E).

GOMES, Lucas Vinicius Costa et al. Population dynamics and evaluation of the partial selective treatment of crossbreed steers naturally infested with *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* in a herd from the state of Minas Gerais in Brazil. **Veterinary Parasitology**, v. 220, p. 72-76, Apr. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2016.02.029>.

GÓMEZ-RAMOS, M. Del Mar. et al. Liquid chromatography orbitrap mass spectrometry with simultaneous full scan and tandem MS/MS for highly selective pesticide residue analysis. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, n. 21, p. 6317-6326, 2015. <http://doi.org/10.1007/s00216-015-8709-z>.

GONDIM, Carina de Souza et al. An appropriate and systematized procedure for validating qualitative methods: Its application in the detection of sulfonamide residues in raw milk. **Analytica Chimica Acta**, v. 830, p. 11-22, June 2014. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.04.050>.

GONDIM, Carina de Souza et al. Performance improvement and single laboratory validation of classical qualitative methods for the detection of adulterants in milk: starch, chlorides and sucrose. **Analytical Methods**, n. 22, p. 9692-9701, Oct. 2015. <https://doi.org/10.1039/C5AY01822F>.

GONDIM, Carina de Souza; JUNQUEIRA, Roberto Gonçalves; SOUZA, Sheilla Vitorino Carvalho de. Interlaboratory validation of modified classical qualitative methods for detection of adulterants in milk: starch, chloride, and sucrose. **Food Analytical Methods**, v. 9, p. 2509-2520, Feb. 2016. <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0432-7>.

GONZALEZ RONQUILLO, Manuel; ANGELES HERNANDEZ, Juan Carlos. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: Review of impact and analytical methods. **Food Control**, v. 72, Pt. B, p. 255-267, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.03.001>.

GONZÁLEZ-CURBELO, Miguel Ángel et al., Evolution and applications of the QuEChERS method. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 71, p. 169-185, Sep. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.04.012>.

GONZÁLEZ-PLEITER, Miguel et al. Toxicity of five antibiotics and their mixtures towards photosynthetic aquatic organisms: implications for environmental risk assessment. **Water Research**, v. 47, n. 6, p. 2050-2064, Apr. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2013.01.020>.

GOSETTI, Fabio et al. Signal suppression/ enhancement in high-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 25, p. 3929-3937, Jun. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.11.060>.

GOSSNER, Céline Marie-Elise et al. The melamine incident: implications for international food and feed safety. **Environmental Health Perspectives**, v. 177, n. 12, p. 1803-1808, Dec. 2009. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900949>. Disponível em: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/epdf/10.1289/ehp.0900949>. Acesso em: out. 2022.

GOULART, Simone Machado et al. Low-temperature clean-up method for the determination of pyrethroids in milk using gas chromatography with electron capture detection. **Talanta**, v. 75, n. 5, p. 1320-1323, June 2008. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2008.01.058>.

GRABOWSKI, Tomasz et al. Qualitative structure residue relationship analysis in the determination of the maximum residue limit of veterinary drugs. **Chemosphere**, v. 87, n. 4, p. 312-318, Apr. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2011.12.003>.

GRAÇA, João; CALHEIROS, Maria Manuela; OLIVEIRA, Abílio. Moral disengagement in harmful but cherished food practices? An exploration into the case of meat. **Journal of Agricultural and Environmental Ethics**, v. 27, p. 749-765, 2014. <https://doi.org/10.1007/s10806-014-9488-9>.

GRAYSON, Michael A. John Bennett Fenn: a curious road to the prize. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 22, n. 8, p. 1301-1308, Apr. 2011. <https://doi.org/10.1007/s13361-011-0136-6>.

GREENWOOD, Paul L. Review: an overview of beef production from pasture and feedlot globally, as demand for beef and the need for sustainable practices increase. **Animal**, v. 15, Supl. 1, Dec. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100295>.

GRIFFIN, Justin H.; DOWNARD, Kevin M. Mass spectrometry analytical responses to the SARS-CoV2 coronavirus in review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 142, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116328>.

GRIFFIOEN, Karien et al. Dutch dairy farmers' need for microbiological mastitis diagnostics. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 7, p. 5551-5561, Jul. 2016. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-10816>.

GRIFFITHS, Jennifer. A brief history of mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 80, p. 5678-5683, July 2008. <https://doi.org/10.1021/ac8013065>.

GROMER, S. et al. Human selenoproteins at a glance. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 62, p. 2414-2437, 2005. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5143-y>.

GROS, Meritxell; RODRÍGUEZ-MOZAZ, Sara; BARCELÓ, Damià. Rapid analysis of multiclass antibiotic residues and some of their metabolites in hospital, urban wastewater and river water by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to quadrupole-linear ion trap tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1292, p. 173-188, May 2013.

GRÖSCHL, M. et al. Ultrasonic separation of suspended particles: part iii: application in biotechnology. **Acta Acustica united with Acustica**, v. 84, n. 5, p. 815-822, Sept./Oct. 1998.

GROSSI, Juliana Libero et al. High prevalence of intermediate resistance to ciprofloxacin in *Salmonella enterica* isolated from a Brazilian poultry production chain, located in Minas Gerais state. **International Journal of Food Microbiology**, v. 394, Jun. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2023.110180>.

GRUNERT, Klaus G.; BREDAHL, Lone; BRUNSØ, Karen. Consumer perception of meat quality and implications for product development in the meat sector-a review. **Meat Science**, v. 66, n. 2, p. 259-272, Feb. 2004. [https://doi.org/10.1016/S0309-1740\(03\)00130-X](https://doi.org/10.1016/S0309-1740(03)00130-X).

GRUNWALD, Ludger; PETZ, Michael. Food processing effects on residues: penicillins in milk and yoghurt. **Analytica Chimica Acta**, v. 483, n. 1-2, p. 73-79, Apr. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(02\)01405-8](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(02)01405-8).

GUEDES, Thais B. et al. Invest in early-career researchers in Brazil. **Science**, v. 379, n. 6631, p. 448, Feb. 2023. <https://doi.org/10.1126/science.adg4131>.

GUERRA, Simone T. et al. Short communication: Investigation of extra-intestinal pathogenic *Escherichia coli* virulence genes, bacterial motility, and multidrug resistance pattern of strains isolated from dairy cows with different severity scores of clinical mastitis. **Journal of Dairy Science**, v. 103, n. 4, p. 3606-3614, Apt. 2020. <https://doi.org/10.3168/jds.2019-17477>.

GUILLÉN, Isabel et al. Simultaneous determination of nine sulphonamides by LC-MS for routine control of raw honey samples. **Food Analytical Methods**, v. 10, p. 1430-1441, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0698-9>.

GUIMARÃES, Thais et al. Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by *Enterobacteriales* coresistant to carbapenems and polymyxins. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 63, n. 10, p. 1-16, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1128/AAC.00528-19>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.00528-19>. Acesso em: dez. 2022.

GUIRONNET, Alexandre; WIEST, Laure; VULLIET, Emmanuelle. Improvement of the QuEChERS extraction step by matrix-dispersion effect and application on beta-lactams analysis in wastewater sludge by LC-MS/MS. **Talanta**, v. 237, jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2021.122923>.

GUPTA, Raj Kishor; GANGOLIYA, Shivraj Singh; SINGH, Nand Kumar. Reduction of phytic acid and enhancement of bioavailable micronutrients in food grains. **Journal of Food Science and Technology**, v. 52, n. 2, p. 676-684, Feb. 2015. <https://doi.org/10.1007/s13197-013-0978-y>.

GUPTA, Sujata. Clever eating. **Nature**, v. 531, p. S12-S13, Mar. 2016. <https://doi.org/10.1038/531S12>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/531S12a.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

GÜTHS, Marcelo Felipe et al. Removal or substitution of in feed antimicrobials in swine production. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 205, Aug. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2022.105696>.

HAASE, Hajo; RINK, Lothar. Zinc signals and immune function. **BioFactors**, v. 40, n. 1, p. 27-40, Jan./Feb. 2014. <https://doi.org/10.1002/biof.1114>.

HÁHN, Judit et al. Glyphosate and glyphosate-based herbicides (GBHs) induce phenotypic imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Scientific Report**, v. 12, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-23117-9>

HAJEB, Parvaneh et al. Sample preparation techniques for suspect and non-target screening of emerging contaminants. **Chemosphere**, v. 287, Pt. 3, p. 1-17, Jan. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045653521027788>. Acesso em: out. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.132306>.

HAIJHASHEMI, Parisa et al. The association of dietary macronutrient quality indices with depression and anxiety symptoms and quality of life in Iranian adults: The LipoKAP study. **Journal of Affective Disorders**, v. 317, p. 409-416, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.08.046>.

HAJRULAI-MUSLIU, Zehra et al. A new LC-MS/MS method for multiple residues/contaminants in bovine meat. **BMC Chemistry**, v. 15, n. 1, p. 62, Dec. 2021. <http://doi.org/10.1186/s13065-021-00788-5>.

HAKEAM, Hakeam A. et al. Treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia using ceftolozane-tazobactam-based or colistin-based antibiotic regimens: a multicenter retrospective study. **Journal of Infection and Public Health**, v. 15, n. 10, p. 1081-1088, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.08.020>.

HALSTED, James A. et al. Zinc deficiency in man. **The American Journal of Medicine**, v. 53, n. 3, p. 277-284, Sept. 1972. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(72\)90169-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(72)90169-6).

HAMMEL, Yves-Alexis et al. Multi-screening approach to monitor and quantify 42 antibiotic residues in honey by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1177, n. 1, p. 58-76, Jan. 2008. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.10.112>.

HAMSCHER, Gerd; BACHOUR, Ghada. Veterinary drugs in the environment: current knowledge and challenges for the future. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 4, p. 751-752, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b05601>.

HARRIS, A. B. Inhibition of growth and nucleic acid synthesis in zinc-deficient *mycobacterium smegmatis*. **Microbiology**, v. 56, n. 1, p. 27-33, 1969. <https://doi.org/10.1099/00221287-56-1-27>. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/docserver/fulltext/micro/56/1/mic-56-1-27.pdf?expires=1652968357&id=id&acname=guest&checksum=D4A6E9C8994224E2E99E7296F4128CD8>. Acesso em: abr. 2022.

HAUBERT, Louise et al. First report of the *Staphylococcus aureus* isolate from subclinical bovine mastitis in the South of Brazil harboring resistance gene *dfrG* and transposon family Tn916-1545. **Microbial Pathogenesis**, v. 113, p. 242-247, Dec. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.10.022>.

HAUBERT, Louise et al. Virulence genes and sanitizers resistance in *Salmonella* isolates from eggs in southern Brazil. **Journal of Food Science and Technology**, v. 59, p. 1097-1103, May 2022. <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05113-5>.

HAUBERT, Louise; ZEHETNEYR, Maiara Lindemann; SILVA, Wladimir Padilha da. Resistance to benzalkonium chloride and cadmium chloride in *Listeria monocytogenes* isolates from food and food-processing environments in southern Brazil. **Canadian Journal of Microbiology**, v. 65, n. 6, p. 405-475, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1139/cjm-2018-0618>.

HAYASHI, Ana Paula et al. Number of high-protein containing meals correlates with muscle mass in pre-frail and frail elderly. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, p. 1047-1053, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0618-3>.

HE, Ya et al. Antibiotic resistance genes from livestock waste: occurrence, dissemination, and treatment. **npj Clean Water**, v. 3, n. 4, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41545-020-0051-0>.

HEALTHCARE WITHOUT HARM. **Environmental nutrition redefining healthy food in the health care sector**. Brussels: HCWH, 2014. Disponível em: https://noharm-uscanada.org/sites/default/files/documents-files/2819/Environmental_Nutrition_HCWH_September_2014.pdf. Acesso em: ago. 2022.

HELLIWELL, Richard; MORRIS, Carol; RAMAN, Sujhata. Antibiotic stewardship and its implications for agricultural animal-human relationships: Insights from an intensive dairy farm in England. **Journal of Rural Studies**, v. 78, p. 447-456, Aug. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2020.07.008>.

HENCHION, Maeve *et al.* Future protein supply and demand: strategies and factors influencing a sustainable equilibrium. **Foods**, v. 6, n. 7, p. 1-21, 2017, <https://doi.org/10.3390/foods6070053>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2304-8158/6/7/53/pdf?version=1500546246>. Acesso em: abr. 2022.

HENCHION, Maeve *et al.* Review: trends for meat, milk and egg consumption for the next decades and the role played by livestock systems in the global production of proteins. **Animal**, v. 15, Supl. 1, p. 1-14, Dec. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.animal.2021.100287>.

HEO, Young-A. Imipenem/cilastatin/relebactam: a review in gram-negative bacterial infections. **Drugs**, v. 81, n. 3, p. 377-388, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01471-8>. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7905759/pdf/40265_2021_Article_1471.pdf. Acesso em: out. 2022.

HEPPERLE, Julia et al. Studies to improve the extraction yields of incurred pesticide residues from crops using the QuEChERS method. **Journal of AOAC International**, v. 98, n. 2, p. 450-463, Mar. 2015. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.13-068>.

HERMANN, Cornelia A.; DUERKOP, Axel; BAEUMNER, Antje J. Food safety analysis enabled through biological and synthetic materials: a critical review of current trends. **Analytical Chemistry**, v. 91, n. 1, p. 569-587, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.8b04598>.

HERMO, M. P.; BARRÓN, D.; BARBOSA, J. Determination of multiresidue quinolones regulated by the European Union in pig liver samples. High-resolution time-of-flight mass spectrometry versus tandem mass spectrometry detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1201, n. 1, p. 1-14, Aug. 2008. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.05.090>.

HERNÁNDEZ, F. et al. Occurrence of antibiotics and bacterial resistance in wastewater and sea water from the Antarctic. **Journal of Hazardous Material**, v. 363, p. 447-456, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2018.07.027>.

HERNÁNDEZ, Félix et al. Advancing towards universal screening for organic pollutants in waters. **Journal of Hazardous Materials**, v. 282, p. 86-95, Jan. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2014.08.006>.

HERNANDO-AMADO, Sara et al. Antibiotic resistance: moving from individual health norms to social norms in One Health and Global Health. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1-20, Aug. 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01914>.

HERNANDO-AMADO, Sara et al. Defining and combating antibiotic resistance from One Health and Global Health perspectives. **Nature Microbiology**, v. 4, n. 9, p. 1432-1442, Aug. 2019. <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0503-9>.

HESS, Victor Francis. Über beobachtungen der durchdringenden strahlung bei sieben. Freiballonfahrten. **Physikalische Zeitschrift**, v. 13, p. 1084-1091, 1912.

HIEMSTRA, Maurice; KOK, André de. Comprehensive multi-residue method for the target analysis of pesticides in crops using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1154, n. 1-2, p. 3-25, June 2007. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.03.123>.

HIGDON, Jane. **Vitamin B12**. Oregon: Oregon State University, 2014. Disponível em: <https://lpi.oregonstate.edu/mic/vitamins/vitamin-B12>. Acesso em: abr. 2022.

HISTORICAL tabulation of mass spectrometry developments in biochemical analysis. **Mass Spectrometry for Biotechnology**, p. xv-xvi, 1996. <https://doi.org/10.1016/B978-012647471-8/50002-8>.

HOBSON, Claire Amaris et al. KPC beta-lactamases are permissive to insertions and deletions conferring substrate spectrum modifications and resistance to ceftazidime-avibactam. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 12, p. 1177-20, Nov. 2020. <http://doi.org/10.1128/AAC.01175-20>.

HOELZER, Karin et al. Vaccines as alternatives to antibiotics for food producing animals. Part 1: challenges and needs. **Veterinary Research**, v. 49, p. 49-64, 2018. <https://doi.org/10.1186/s13567-018-0560-8>. Disponível em: <https://veterinaryresearch.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13567-018-0560-8>. Acesso em: ago. 2022.

HOFF, Rodrigo Barcelos et al. Determination of 62 veterinary drugs in feedingstuffs by novel pressurized liquid extraction methods and LC-MS/MS. **Journal of Chromatography B**, v. 1152, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122232>.

HOFF, Rodrigo. Analysis of sulfonamide residues in bovine liver by liquid chromatography- tandem mass spectrometry without chemical extraction or clean-up procedures. **Analytical Biochemistry**, v. 611, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2020.114011>.

HOFFMANN, William D.; JACKSON, Glen P. Forensic mass spectrometry. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 8, p. 419-440, Jun. 2015. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-071114-040335>.

HOLBEN, David H.; SMITH, Anne M. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. **Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics**, v. 99, n. 7, p. 836-843, Jul. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(99\)00198-4](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(99)00198-4).

HOLTON, Elizabeth; KASPRZYK-HORDERN, Barbara. Multiresidue antibiotic-metabolite quantification method using ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry for environmental and public exposure estimation. **Analytical Bioanalytical Chemistry**, v. 413, p. 5901-5920, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00216-021-03573-4>.

HOPWOOD, Christopher J.; BLEIDORN, Wiebke. Psychological profiles of people who justify eating meat as natural, necessary, normal, or nice. **Food Quality and Preference**, v. 75, p. 10-14, July 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2019.02.004>.

HORNAK, J. Patrik; REYNOSO, David. Early clinical experience with delafloxacin: a case series. **The American Journal of the Medical Science**, v. 363, n. 4, p. 359-363, Apr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2022.01.016>.

HORNE, Peter van; MEULEN, Harold van der; WISMAN, Arjan. **Indicatie economische gevolgen fipronilaffaire voor de pluimveesector**: op basis van beschikbare informatie voor zover bekend op 22 september 2017. Wageningen: Wageningen Economic Research, 2017. Disponível em: <https://www.wur.nl/nl/Publicatie-details.htm?publicationId=publication-way-353238353739>. Acesso em: jul. 2022.

HORNING, E. C. et al. New Picogram Detection System Based on a Mass Spectrometer with an External Ionization Source at Atmospheric Pressure. **Analytical Chemistry**, v. 45, p. 936-943, May 1973. <https://doi.org/10.1021/ac60328a035>.

HORTON, S.; ROSS, J. The economics of iron deficiency. **Food Policy**, v. 28, n. 1, p. 51-75, Feb. 2003. [https://doi.org/10.1016/S0306-9192\(02\)00070-2](https://doi.org/10.1016/S0306-9192(02)00070-2).

HORVAT, A. J. M. et al. Analysis, occurrence and fate of anthelmintics and their transformation products in the environment. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 31, p. 61-84, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2011.06.023>.

HOSIOS, Aaron M; HEIDEN, Matthew G. Vander. The redox requirements of proliferating mammalian cells. **Journal of Biological Chemistry**, v. 293, n. 20, p. 7490-7498, May 2018. <https://doi.org/10.1074/jbc.TM117.000239>.

HÖTZEL, Maria José; VANDRESEN Bianca. Brazilians' attitudes to meat consumption and production: Present and future challenges to the sustainability of the meat industry. **Meat Science**, v. 192, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2022.108893>.

HOU, Xue et al. Application of a multiclass screening method for veterinary drugs and pesticides using HPLC-QTOF-MS in egg samples. **Food Chemistry**, v. 309, Mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125746>.

HU, Qizhi et al. The orbitrap: a new mass spectrometer. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 40, n. 4, p. 430-443, Apr. 2005. <https://doi.org/10.1002/jms.856>.

HU, Yongfei; GAO, George F.; ZHU, Baoli. The antibiotic resistome: gene flow in environments, animals and human beings. **Frontiers of Medicine**, v. 11, p. 161-168, May 2017. <https://doi.org/10.1007/s11684-017-0531-x>.

HU, Xiangang; ZHOU, Qixing; LUO, Yi. Occurrence and source analysis of typical veterinary antibiotics in manure, soil, vegetables and groundwater from organic vegetable

bases, northern China. **Environmental Pollution**, v. 158, n. 9, p. 2992-2998, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.05.023>.

HUET et al. Screening methods and recent developments in the detection of anticoccidials. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 405, p. 7733–7751, 2013. <https://doi.org/10.1007/s00216-013-7035-6>.

HULETT, Judie L. et al. Animal source foods have a positive impact on the primary school test scores of Kenyan schoolchildren in a cluster-randomised, controlled feeding intervention trial. **British Journal of Nutrition**, v. 111, n. 5, p. 875-886, 2014. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003310>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/animal-source-foods-have-a-positive-impact-on-the-primary-school-test-scores-of-kenyan-schoolchildren-in-a-clusterrandomised-controlled-feeding-intervention-trial/959578146F44B321F71BCBC12F08DCCA>. Acesso em: maio 2022.

HUMPHRIES, Romney M. et al. First report of ceftazidime-avibactam resistance in a KPC-3-expressing klebsiella pneumoniae isolate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 10, p. 6605-6607, Oct. 2015. <https://doi.org/10.1128/AAC.01165-15>.

HURRELL, Richard; EGLI, Ines. Iron bioavailability and dietary reference values. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 91, n. 5, p. 1461S-1467S, May 2010. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.28674F>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/91/5/1461S/4597424?login=false>. Acesso em: abr. 2022.

HUTT, Peter B. The importance of analytical chemistry to food and drug regulation. **Journal of the Association of Official Analytical Chemistry**, v. 68, n. 2, p. 147-151, Mar./Apr. 1985.

IBAMA. **Relatórios de comercialização de agrotóxicos**: Boletim 2021. Brasília: Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/ibama/pt-br/assuntos/quimicos-e-biologicos/agrotoxicos/relatorios-de-comercializacao-de-agrotoxicos>. Acesso em: maio 2023.

IBAÑEZ, Maria et al. The power of hyphenated chromatography/time-of-flight mass spectrometry in public health laboratories. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 60, n. 21, p. 5311-5323, May 2012. <https://doi.org/10.1021/jf300796d>.

IMAM, Tasneem et al. Association between farm biosecurity practices and antimicrobial usage on commercial chicken farms in Chattogram, Bangladesh. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 196, Nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2021.105500>.

IMPENS, S. et al. Database dedicated to information published during the Benelux conferences on hormone and veterinary drug residue analyses. **Analytica Chimica Acta**, v. 473, n. 1-2, p. 53-57, Nov. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(02\)00749-3](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(02)00749-3)

INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA. The 10 × '20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. **Clinical Infectious Diseases**, v. 50, n. 8, p. 1081-1083, Apr. 2010. <https://doi.org/10.1086/652237>.

Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/50/8/1081/449089>. Acesso em: ago. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Produção da pecuária municipal 2021**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/84/ppm_2021_v49_br_informativo.pdf. Acesso em: set. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **América Latina**: mapa. Rio de Janeiro: IBGE, 2020. Disponível em: <https://paises.ibge.gov.br/#/mapa>. Acesso em: jul. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Áreas territoriais**. Rio de Janeiro: IBGE, 2021b. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/geociencias/organizacao-do-territorio/estrutura-territorial/15761-areas-dos-municipios.html?t=acesso-ao-produto&c=1>. Acesso em: jul. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2022**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: jul. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo 2022**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: jul. 2023.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Censo agropecuário 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/3096/agro_2017_resultados_definitivos.pdf. Acesso em: 06 dez. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Em 2021, abate de bovinos cai pelo segundo ano seguido e o de frangos e de suínos batem recordes**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/33211-em-2021-abate-de-bovinos-cai-pelo-segundo-ano-seguido-e-o-de-frangos-e-de-suinos-batem-recordes>. Acesso em: abr. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Estimativas da população residente no Brasil e unidades da federação com data de referência em 1º de julho de 2021**. Rio de Janeiro: IBGE, 2021a. Disponível em: https://ftp.ibge.gov.br/Estimativas_de_Populacao/Estimativas_2021/POP2021_20220711.pdf. Acesso em: jul. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009**: tabelas de composição nutricional dos alimentos consumidos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50002.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018**: avaliação nutricional da disponibilidade domiciliar de alimentos no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2020b. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101704.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **POF: Pesquisa de Orçamentos Familiares 2017-2018**. Rio de Janeiro: IBGE; 2019. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/index.php/biblioteca-catalogo?view=detalhes&id=2101742>. Acesso em: 28 fev. 2022.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Produção da pecuária municipal**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020a. Disponível em: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/periodicos/84/ppm_2020_v48_br_notas_tecnicas.pdf. Acesso em: abr. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE METROLOGIA, QUALIDADE E TECNOLOGIA. **Orientação sobre validação de métodos analíticos: documento de caráter orientativo**. Brasília: INMETRO, 2018. (DOQ-CGCRE-008). Disponível em: http://www.inmetro.gov.br/Sidoq/Arquivos/CGCRE/DOQ/DOQ-CGCRE-8_07.pdf. Acesso em: 06 dez. 2022.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONIZATION. **Validation of analytical procedures: text and methodology, Q2(R1)**. Geneva: ICH, 2005. Disponível em: <https://database.ich.org/sites/default/files/Q2%28R1%29%20Guideline.pdf>. Acesso em: 6 dez. 2022.

INTHAVONG, Phouth et al. Antimicrobial resistance surveillance of pigs and chickens in the Lao People's Democratic Republic, 2018-2021. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 1-18, 2022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020177>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/2/177/pdf?version=1644553674>. Acesso em: dez. 2022.

IRIBARNE, J. V.; THOMSON, B. A. On the evaporation of charged ions from small droplets. **The Journal of Chemical Physics**, v. 64, p. 2287-2294, 1976. <https://doi.org/10.1063/1.432536>.

ISAÍAS. In: **BÍBLIA. Bíblia Sagrada**: Almeida Revista e Corrigida. São Paulo: Sociedade Bíblica do Brasil, 2009.

ISLAS, Gabriela et al. Dispersive solid phase extraction for the analysis of veterinary drugs applied to food samples: a review. **International Journal of Analytical Chemistry**, v. 2017, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/8215271>.

ISSANCHOU, S. Consumer expectations and perceptions of meat and meat product quality. **Meat Science**, v. 43, n. 1, p. 5-19, 1996. [https://doi.org/10.1016/0309-1740\(96\)00051-4](https://doi.org/10.1016/0309-1740(96)00051-4).

ITKONEN, Suvi et al. Partial replacement of animal proteins with plant proteins for 12 weeks accelerates bone turnover among healthy adults: a randomized clinical trial. **The Journal of Nutrition**, v. 151, n. 1, p. 11-19, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa264>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/151/1/11/5906634?login=false>. Acesso em: abr. 2022.

JACKSON, Lauren S. Chemical food safety issues in the United States: past, present, and future. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 18, p. 8161-8170, 2009. <https://doi.org/10.1021/jf900628u>.

JACKSON, M. J. Physiology of zinc: general aspects. In: Mills, C. F. (Ed.). **Zinc in human biology**. London: Springer, 1989. p. 1–14. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3879-2_1.

JANK, Louise et al. High-throughput method for macrolides and lincosamides antibiotics residues analysis in milk and muscle using a simple liquid–liquid extraction technique and liquid chromatography–electrospray–tandem mass spectrometry analysis (LC–MS/MS). **Talanta**, v. 144, p. 686-695, nov. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.06.078>.

JANK, Louise et al. Liquid chromatography–tandem mass spectrometry multiclass method for 46 antibiotics residues in milk and meat: Development and validation. **Food Analytical Methods**, v. 10, p. 2152-2164, 2017. <https://doi.org/10.1007/s12161-016-0755-4>.

JASKULSKI, Itiane Barcellos et al. *Listeria monocytogenes* from food and food industry environments with reduced susceptibility to benzalkonium chloride, sodium hypochlorite and peracetic acid. **FEMS Microbiology Letters**, mar. 2023. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnad019>.

JEAN, Shio-Shin et al. Off-label use versus formal recommendations of conventional and novel antibiotics for the treatment of infections caused by multidrug-resistant bacteria. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 61, n. 5, Feb. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106763>.

JESUS, Jemmyson Romário de et al. Trace element homeostasis in the neurological system after SARS-CoV-2 infection: Insight into potential biochemical mechanisms. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 71, p. 1-13, May 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2022.126964>.

JIA, Weu et al. High-throughput untargeted screening of veterinary drug residues and metabolites in tilapia using high resolution orbitrap mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 957, p. 29-39, Mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2016.12.038>.

JJEMBA, Patrick K. The potential impact of veterinary and human therapeutic agents in manure and biosolids on plants grown on arable land: a review. **Agriculture, Ecosystems & Environment**, v. 93, n. 1-3, p. 267-278, Dec. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0167-8809\(01\)00350-4](https://doi.org/10.1016/S0167-8809(01)00350-4).

JOACHIMIAK, Marcin P. Zinc against COVID-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 15, n. 1, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008895>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0008895>.

JOHNSON, Paul V. et al. The laser ablation ion funnel: sampling for *in situ* mass spectrometry on mars. **Planetary and Space Science**, v. 59, n. 5-6, p. 387-393, Apr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.pss.2011.01.004>.

JOHNSTON, Brian D. et al. Activity of meropenem/vaborbactam against international carbapenem-resistant *Escherichia coli* isolates in relation to clonal background, resistance genes, resistance to comparators and region. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 190-197, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.017>.

JONES, Lee Ann et al. Use of inhaled imipenem/cilastatin in pediatric patients with cystic fibrosis: a case series. **Journal of Cystic Fibrosis**, v. 18, n. 4, p. E42-E44, Jul. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.04.017>.

JONES, Martin. **Feast**: why humans share food. Oxford: Oxford University Press, 2008.

JONGEDIJK, Esmer et al. Use of high-resolution mass spectrometry for veterinary drug multi-residue analysis. **Food Control**, v. 145, p. 1-14. Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109488>.

JUBEH, Bauthaina; BREIJYEH, Zeinab; KARAMAN, Rafik. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 1-22, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25122888>.

JUNG, Young Sung et al. Identification and quantification of multi-class veterinary drugs and their metabolites in beef using LC-MS/MS. **Food Chemistry**, v. 382, Jul. 2022. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132313>.

JUROWSKI, Kamil *et al.* Biological consequences of zinc deficiency in the pathomechanisms of selected diseases. **Journal of Biological Inorganic Chemistry**, v. 19, p. 1069-1079, 2014. <https://doi.org/10.1007/s00775-014-1139-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00775-014-1139-0.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

KABA, Hani E. J.; KUHLMANN, Ellen; SCHEITHAUER, Simone. Thinking outside the box: association of antimicrobial resistance with climate warming in Europe – A 30 country observational study. **International Journal of Hygiene and Environmental Health**, v. 223, n. 1, p. 151-158, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2019.09.008>.

KAHN, Laura H.; KAPLAN, Bruce; STEELE, James H. Confronting zoonoses through closer collaboration between medicine and veterinary medicine (as 'one medicine'). **Veterinária Italiana**, v. 43, n. 1, p. 5-19, 2007. Disponível em: https://www.izs.it/vet_italiana/2007/43_1/5_19.pdf. Acesso em: fev. 2023.

KAKLAMANOS, George; VINCENT, Ursula; HOLST, Christoph von. Analysis of antimicrobial agents in pig feed by liquid chromatography coupled to orbitrap mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1293, p. 60-74, June 2013. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.03.078>.

KAMBE, Taiho; HASHIMOTO, Ayako; FUJIMOTO, Shigeyuki. Current understanding of ZIP and ZnT zinc transporters in human health and diseases. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 71, p. 3281-3295, Mar. 2014. <https://doi.org/10.1007/s00018-014-1617-0>.

KANG, Jian et al. Multi-residue screening of 100 multi-class veterinary drugs in milk powder by liquid chromatography coupled to quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Analytical Methods**, v. 6, n. 20, p. 8337-8349, 2014. <https://doi.org/10.1039/C4AY01627K>.

KANNY, G. et al. Alimentary anaphylactic shock: implication of penicillin residues. **Allergie et Immunologie**, v. 26, n. 5, p. 181-183, May 1994.

KANU, A. Bakarr. Recent developments in sample preparation techniques combined with high-performance liquid chromatography: a critical review. **Journal of Chromatography A**, v. 1654, Sep. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462444>.

KAPELEWSKA, Justyna et al. Occurrence, removal, mass loading and environmental risk assessment of emerging organic contaminants in leachates, groundwaters and wastewaters. **Microchemical Journal**, v. 137, p. 292-301, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.11.008>.

KATES, Ashley E. et al. Wisconsin dairy farm worker perceptions and practices related to antibiotic use, resistance, and infection prevention using a systems engineering framework. **Plos One**, v. 16, n. 12, p. 1-15, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258290>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0258290&type=printable>. Acesso em: mar. 2023.

KATSUBE, Takayuki et al. Cefiderocol, a siderophore cephalosporin for gram-negative bacterial infections: pharmacokinetics and safety in subjects with renal impairment. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 57, n. 5, p. 584-591, May 2017. <https://doi.org/10.1002/jcph.841>.

KAUFFMAN, R. G. Meat composition. In: HUI, Y. H. (Ed.). **Handbook of meat and meat processing**. Boca Raton: CRC Press, 2012. p. 45–61.

KAUFMANN, A. et al. Potential and limitation of retrospective HRMS based data analysis: “Have meat-producing animals been exposed to illegal growth promoters such as SARMS?” **Food Control**, v. 147, May 2023. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2023.109611>.

KAUFMANN, A. High-resolution mass spectrometry for bioanalytical applications: is this the new gold standard? **Journal of Mass Spectrometry**, v. 44, n. 9, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1002/jms.4533>.

KAUFMANN, Anton et al. Assessment and validation of the p-QuEChERS sample preparation methodology for the analysis of >200 veterinary drugs in various animal-based food matrices. **Food Additives & Contaminants, Part A**, v. 40, n. 3, p. 356-372, Mar. 2023. <https://doi.org/10.1080/19440049.2023.2171142>.

KAUFMANN, Anton et al. Development of an improved high resolution mass spectrometry based multi-residue method for veterinary drugs in various food matrices. **Analytica Chimica Acta**, v. 700, n. 1-2, p. 86-94, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2010.11.034>

KAUFMANN, Anton et al. High resolution mass spectrometry-based detection and quantification of β -agonists at relevant trace levels in a variety of animal-based food matrices. **Food Additives & Contaminants, Part A**, v. 38, n. 8, p. 1350-1363, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.1922759>.

KAUFMANN, Anton et al. Quantification of anthelmintic drug residues in milk and muscle tissues by liquid chromatography coupled to Orbitrap and liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 85, n. 2, p. 991-1000, Aug. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.05.009>.

KAUFMANN, Anton et al. Quantitative multiresidue method for about 100 veterinary drugs in different meat matrices by sub 2-microm particulate high-performance liquid chromatography coupled to time of flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1194, n. 1, p. 66-79, June 2008. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.03.089>.

KAUFMANN, Anton et al. Using in silico fragmentation to improve routine residue screening in complex matrices. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 28, p. 2705-2715, Sep. 2017. <https://doi.org/10.1007/s13361-017-1800-2>.

KAUFMANN, Anton. Analytical performance of the various acquisition modes in Orbitrap MS and MS/MS. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 53, n. 8, p. 725-738, Aug. 2018. <https://doi.org/10.1002/jms.4195>.

KAUFMANN, Anton. Combining UHPLC and high-resolution MS: a viable approach for the analysis of complex samples? **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 63, p. 113-128, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2014.06.025>.

KAUFMANN, Anton. The current role of high-resolution mass spectrometry in food analysis. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 403, n. 5, p. 1233-1249, May 2012. <https://doi.org/10.1007/s00216-011-5629-4>.

KAUFMANN, Anton. The use of UHPLC, IMS, and HRMS in multiresidue analytical methods: a critical review. **Journal of Chromatography B**, v. 1158, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2020.122369>.

KAUFMANN, A. et al. Reliability of veterinary drug residue confirmation: high resolution mass spectrometry versus tandem mass spectrometry. **Analytica Chimica Acta**, v. 856, p. 54-67, Jan. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2014.11.034>.

KAUFMANN, A.; MOL, W. G. Product ion isotopologue pattern: A tool to improve the reliability of elemental composition elucidations of unknown compounds in complex matrices. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 30, n. 7, p. 791-799, Apr. 2016. <https://doi.org/10.1002/rcm.7476>.

KAUR, Kuljeet et al. Zinc: the metal of life. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 13, n. 4, p. 358-378, 2014. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12067>.

KAY, Jack F.; MACNEIL, James D.; WANG, Jian. **Chemical analysis of non-antimicrobial veterinary drug residues in food**. New York: John Wiley & Sons, 2016.

KAZMI, Syed Shabi Ul Hassan et al. Insights into evaluating the toxic effects of nitrofurazone on ecological integrity in marine ecosystems using periphytic ciliate communities. **Ecological Indicators**, v. 141, Aug. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2022.109095>.

KEBARLE, Paul; VERKERK, Udo H. Electrospray: from ions in solution to ions in the gas phase, what we know now. **Mass Spectrometry Reviews**, v. 28, n. 6, p. 898-917, Nov./Dec. 2009. <https://doi.org/10.1002/mas.20247>.

KEETON, Jimmy T.; DIKEMAN, Michael E. Red' and 'white' meats-terms that lead to confusion. **Animal Frontiers**, v. 7, n. 4, p. 29-33, Oct. 2017. <https://doi.org/10.2527/af.2017.0440>. Disponível em: <https://academic.oup.com/af/article/7/4/29/4775073>. Acesso em: abr. 2022.

KELLY, Beth; PEARCE, Erika L. Amino assets: how amino acids support immunity. **Cell Metabolism**, v. 32, n. 2, p. 154-175, Aug, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.010>

KEMMERICH, Magali et al. Balls-in-tube matrix solid phase dispersion (BiT-MSPD): An innovative and simplified technique for multiresidue determination of pesticides in fruit samples. **Journal of Chromatography A**, v. 1612, Feb. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460640>.

KEMPER, Nicole. Veterinary antibiotics in the aquatic and terrestrial environment. **Ecological Indicators**, v. 8, n. 1, p. 1-13, Jan. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2007.06.002>.

KHALED, Abir; BELINATO, Joao Raul; PAWLISZYN, Janusz. Rapid and high-throughput screening of multi-residue pharmaceutical drugs in bovine tissue using solid phase microextraction and direct analysis in real time-tandem mass spectrometry (SPME-DART-MS/MS). **Talanta**, v. 217, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.121095>.

KHALED, Abir; GÓMEZ-RÍOS, Germán Augusto; PAWLISZYN, Janusz. Optimization of coated blade spray for rapid screening and quantitation of 105 veterinary drugs in biological tissue samples. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 8, p. 5937-5943, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00093>.

KHONG, Seu-Ping; HAMMEL, Yves-Alexis; GUY, Philippe A. Analysis of tetracyclines in honey by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 19, n. 4, p. 493-502, Feb. 2005. <http://doi.org/10.1002/rcm.1814>.

KIELISZEK Marek; BŁAŻEJAK, Stanisław. Selenium: significance, and outlook for supplementation. **Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 713-718, May 2013. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.012>.

KIFFER, Carlos R. V. et al. A 7-year Brazilian national perspective on plasmid-mediated carbapenem resistance in enterobacterales, pseudomonas aeruginosa, and acinetobacter baumannii complex and the impact of the coronavirus disease 2019 pandemic on their occurrence. **Clinical Infectious Diseases**, v. 77, n. 1, p. S29–S371, July 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad260>.

KIM, Chansik et al. A review of analytical procedures for the simultaneous determination of medically important veterinary antibiotics in environmental water: Sample preparation, liquid chromatography, and mass spectrometry. **Journal of Environmental Management**, v. 217, p. 629-645, Jul. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2018.04.006>.

KIM, MeeKyung et al. Chemical residues and contaminants in foods of animal origin in Korea during the past decade. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 61, n. 10, p. 2293-2298, 2013. <https://doi.org/10.1021/jf3046297>.

KING, Mary E. et al. Rapid diagnosis and tumor margin assessment during pancreatic cancer surgery with the MasSpec Pen technology. **The Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 118, n. 28, July 2021. <https://doi.org/10.1073/pnas.2104411118>.

KING, Thea et al. Food safety for food security: Relationship between global megatrends and developments in food safety. **Trends in Food Science & Technology**, v. 68, p. 160-175, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2017.08.014>.

KINSELLA, Brian et al. Current trends in sample preparation for growth promoter and veterinary drug residue analysis. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 7977-8015, Nov. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.09.005>.

KIRCHHELLE, Claas. Pharming animals: a global history of antibiotics in food production (1935–2017). **Palgrave Commun**, v. 4, n. 96, p. 1-13, 2018. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0152-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41599-018-0152-2.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

KIRCHHELLE, Class. Toxic priorities: antibiotics and the FDA. In: KIRCHHELLE, Class. **Pyrrhic progress: the history of antibiotics in Anglo-American food production**. New Brunswick: Rutgers University Press, 2020. Cap. 4, p. 54-76. Disponível em: <https://library.oapen.org/handle/20.500.12657/22408>. Acesso em: jul. 2022.

KLAGKOU, Katerina et al. Approaches towards the automated interpretation and prediction of electrospray tandem mass spectra of non-peptidic combinatorial compounds. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 17, n. 11, p. 2373-2379, Jun. 2003. <http://doi.org/10.1002/rcm.987>.

KLEIN, Eili et al. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the drug resistance index. **BMJ Global Health**, v. 4, n. 2, p. 1-7, 2019. [dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001315](https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001315). Disponível em: <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/4/2/e001315.full.pdf>. Acesso em: ago. 2022.

KLEIN, Eili Y. et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 115, n. 15, p. 3463-3470, Apr. 2018. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.1717295115>. Acesso em: out. 2022.

KLEINUBING, Natalie Rauber et al. Antimicrobial resistance genes and plasmids in *Campylobacter jejuni* from broiler production chain in Southern Brazil. **LWT**, v.144, p. 1-8, June 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111202>.

KNOLHOFF, Ann M.; CROLEY, Timothy R. Non-targeted screening approaches for contaminants and adulterants in food using liquid chromatography hyphenated to high resolution mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1428, p. 86-96, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.08.059>.

KOEL, Mihkel. Do we need green analytical chemistry? **Green Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 923-931, 2016. <https://doi.org/10.1039/C5GC02156A>.

KOEL, Mihkel; KALJURAND, Mihkel. Editorial overview: a closer look on green developments in analytical chemistry: green analytical chemistry is going mainstream. **Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry**, v. 31, Oct. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2021.100541>.

KOHIRA, Naoki et al. Reduced susceptibility mechanism to cefiderocol, a siderophore cephalosporin, among clinical isolates from a global surveillance programme (SIDERO-WT-2014). **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 738-741, Sept. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.009>.

KOHNO, Shigeru et al. The safety and efficacy of relebactam/imipenem/cilastatin in Japanese patients with complicated intra-abdominal infection or complicated urinary tract infection: A multicenter, open-label, noncomparative phase 3 study. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 27, n. 2, p. 262-270, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.032>.

KÖHRLE, Josef. Selenium and the thyroid. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**, v. 20, n. 5, p. 441-448, Oct. 2013. <http://doi.org/10.1097/01.med.0000433066.24541.88>.

KOLBERG, Diana I. et al. Development of a fast multiresidue method for the determination of pesticides in dry samples (wheat grains, flour and bran) using QuEChERS based method and GC-MS. **Food Chemistry**, v. 125, n. 4, p. 1436-1442, Apr. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.10.041>.

KONERMANN, Lars et al. Unraveling the mechanism of electrospray ionization. **Analytical Chemistry**, v. 85, n. 1, p. 2-9, Jan. 2013. <https://doi.org/10.1021/ac302789c>.

KOOLS, Stefan A. E. et al. A ranking of European veterinary medicines based on environmental risks. **Integrated Environmental Assessment and Management**, v. 4, n. 4, p. 399-408, Oct. 2008. https://doi.org/10.1897/IEAM_2008-002.1.

KORHONEN, Hannu *et al.* Impact of processing on bioactive proteins and peptides. **Trends in Food Science & Technology**, v. 9, n. 8-9, p. 307-319, Aug. 1998. [https://doi.org/10.1016/S0924-2244\(98\)00054-5](https://doi.org/10.1016/S0924-2244(98)00054-5).

KORTENKAMP, Andreas; FAUST, Michael. Regulate to reduce chemical mixture risk. **Science**, v. 361, n. 6399, p. 224-225, Jul. 2018. <https://doi.org/10.1126/science.aat9219>.

KORTESMÄKI, Eweline et al. Occurrence of antibiotics in influent and effluent from 3 major wastewater-treatment plants in Finland. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 39, n. 9, p. 1774-1789, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1002/etc.4805>.

KOŚCIELNIAK, Paweł. Calibration methods in qualitative analysis. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 150, May 2022. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116587>.

KÖSLING, Paul et al. Vacuum laser photoionization inside the C-trap of an orbitrap mass spectrometer: resonance-enhanced multiphoton ionization high-resolution mass

spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 93, n. 27, p. 9418-9427, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.1c01018>.

KOULENTI, Despoina et al. Infections by multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: what's new in our arsenal and what's in the pipeline? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, n. 3, p. 211-224, Mar. 2019a. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.10.011>.

KOULENTI, Despoina et al. Novel antibiotics for multidrug-resistant gram-positive microorganisms. **Microorganisms**, v. 7, n. 10, p. 1-24, Sept. 2019b. <http://doi.org/10.3390/microorganisms7080270>.

KOURTCHEV, I. et al. Comparison of heated electrospray ionization and nanoelectrospray ionization sources coupled to ultra-high-resolution mass spectrometry for analysis of highly complex atmospheric aerosol samples. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 12, p. 8396-8403, May 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c00971>.

KOVALAKOVA, Pavla et al. Occurrence and toxicity of antibiotics in the aquatic environment: a review. **Chemosphere**, v. 251, Jul. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126351>.

KRONING, Isabela Schneid et al. New *spa* types, resistance to sanitisers and presence of efflux pump genes in *Staphylococcus aureus* from milk. **International Dairy Journal**, v. 109, Oct 2020. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104712>.

KRYUKOV, Gregory V. et al. Characterization of mammalian selenoproteomes. **Science**, v. 300, n. 5624, p. 1439-1443, May 2003. <http://doi.org/10.1126/science.1083516>.

KUEHN, Bridget M. Alarming antimicrobial resistance trends emerge globally. **The Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 3, p. 223, 2020. <http://doi.org/10.1001/jama.2020.11330>.

KUMAR, Kulpid et al. Antibiotic use in agriculture and its impact on the terrestrial environment. **Advances in Agronomy**, v. 87, p. 1-54, 2005. [https://doi.org/10.1016/S0065-2113\(05\)87001-4](https://doi.org/10.1016/S0065-2113(05)87001-4).

KUMAR, Vikas *et al.* Dietary roles of phytate and phytase in human nutrition: a review. **Food Chemistry**, v. 120, n. 4, p. 945-959, June 2010. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.11.052>.

KÜMMERER, Klaus. Antibiotics in the aquatic environment: a review: part I. **Chemosphere**, v. 75, n. 4, p. 417-434, Apr. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>.

LAI, Chih-Cheng et al. Increased antimicrobial resistance during the COVID-19 pandemic. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 57, n. 4, p. 1-7, Apr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106324>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7972869/pdf/main.pdf>. Acesso em: out. 2022.

LAMBROPOULOU, Dimitra; ALBANIS, Triantafyllos A. Methods of sample preparation for determination of pesticide residues in food matrices by chromatography–mass

spectrometry-based techniques: a review. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 389, p.1663-1683, 2007. <https://doi.org/10.1007/s00216-007-1348-2>.

LANÇAS, Fernando M. A cromatografia líquida moderna e a espectrometria de massas: finalmente “compatíveis”? **Scientia Chromatographica**, v. 1, n. 2, p. 35-61, 2009. <http://doi.org/10.4322/sc.2013.005>. Disponível em: <https://www.iicweb.org/scientiachromatographica.com/files/v1n2a4.pdf>. Acesso em: abr. 2023.

LANDECKER, Hannah. Antimicrobials before antibiotics: war, peace, and disinfectants. **Palgrave Communications**, v. 5, May 2019. <https://doi.org/10.1057/s41599-019-0251-8>.

LANGFORD, Bradley J. et al. Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 27, n. 4, p. 520-531, Apr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2820%2930778-3>. Acesso em: maio 2022.

LANGFORD, Bradley J. et al. Antimicrobial resistance in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 3, p. 179-191, Mar. 2023. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(22\)00355-X](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(22)00355-X). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2822%2900355-X>. Acesso em: fev. 2023.

LANGFORD, Bradley J. et al. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 12, p. 1622-1629, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2820%2930423-7>. Acesso em: ago. 2022.

LANGTON, S. D. et al. Analysing collaborative trials for qualitative microbiological methods: accordance and concordance. **International Journal of Food Microbiology**, v. 79, n. 3, p. 171-181, Dec. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0168-1605\(02\)00107-1](https://doi.org/10.1016/S0168-1605(02)00107-1).

LARSSON, D. G. Joakim; FLACH, Carl-Frederick. Antibiotic resistance in the environment. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, p. 257-269, May 2022. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00649-x>.

LARSSON, Susanna; ORSINI, Nicola. Red meat and processed meat consumption and all-cause mortality: a meta-analysis. **American Journal of Epidemiology**, v. 179, n. 3, p. 282-289, Feb. 2014. <https://doi.org/10.1093/aje/kwt261>. Disponível em: <https://academic.oup.com/aje/article/179/3/282/103471>. Acesso em: abr. 2022.

LAWRIE, R. A. The eating quality of meat. In: LAWRIE, R. A. (Ed.). **Meat science**. 6th ed. Cambridge: Woodhead Publishing, 1998. p. 419-459.

LAXMINARAYAN, Ramanan et al. Antibiotic resistance: the need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases Commission**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, dez. 2013. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70318-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70318-9).

LAXMINARAYAN, Ramanan et al. Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. **Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 168-175, Jan. 2016. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00474-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00474-2).

LAYMAN, Donald K. Eating patterns, diet quality and energy balance: a perspective about applications and future directions for the food industry. **Physiology & Behavior**, v. 134, p. 126-130, July 2014. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.12.005>.

LE BIZEC, Bruno; PINEL, Gaud; ANTIGNAC, Jean-Philippe. Options for veterinary drug analysis using mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 8016-8034, Nov. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.07.007>.

LEAHYA, Raina Gay et al. Activity of omadacycline in vitro against *Clostridioides difficile* and preliminary efficacy assessment in a hamster model of *C. difficile*-associated diarrhea. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 20, p. 96-99, Sept. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2022.04.019>.

LEBEDEV, Albert T. Environmental mass spectrometry. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 6, p. 163-189, Jun. 2013. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-062012-092604>.

LEE, Yu-Lin; KO, Wen-Chien; HSUEH, Po-Ren. *In vitro* activity of imipenem/relebactam, meropenem/vaborbactam and comparators against *Enterobacterales* from patients with intra-abdominal infections: results of the study for monitoring antimicrobial resistance trends (SMART) in Taiwan, 2020. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, 2021. No prelo. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.10.004>.

LEHOTAY Steven J.; MAŠTOVSKÁ, Katerina; LIGHTFIELD, Alan R. Use of buffering and other means to improve results of problematic pesticides in a fast and easy method for residue analysis of fruits and vegetables. **Journal of AOAC International**, v. 88, n. 2, p. 615-629, Mar./Apr. 2005.

LEHOTAY, Steven et al. Development and validation of a streamlined method designed to detect residues of 62 veterinary drugs in bovine kidney using ultra-high performance liquid chromatography - tandem mass spectrometry. **Drug Testing and Analysis**, v. 4, Supl. 1, p. 75-90, Aug. 2012. <https://doi.org/10.1002/dta.1363>.

LEHOTAY, Steven J. et al. Comparison of QuEChERS sample preparation methods for the analysis of pesticide residues in fruits and vegetables. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 16, p. 2548-2560, Apr. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.01.044>.

LEHOTAY, Steven J. et al. Rapid analysis of aminoglycoside antibiotics in bovine tissues using disposable pipette extraction and ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1313, p. 103-112, Oct. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2013.08.103>.

LEHOTAY, Steven J. QuEChERS sample preparation approach for mass spectrometric analysis of pesticide residues in foods. In: ZWEIGENBAUM, Jerry (Ed.). **Methods in molecular biology**. New York: Springer, 2011. p. 65-91. http://doi.org/10.1007/978-1-61779-136-9_4.

LEHOTAY, Steven J. The QuEChERSER mega-method. **LCGC North America**, v. 40, n. 1, p. 13-19, Jan. 2022. <https://doi.org/10.56530/lcgc.na.px2173m3>. Disponível em: <https://www.chromatographyonline.com/view/the-quecherser-mega-method>. Acesso em: mar. 2023.

LEHOTAY, Steven J.; ANASTASSIADES, Michelangelo; MAJORS, Ronald. The QuEChERS revolution. **LC GC Europe**, v. 23, n. 8, p.418-428, Jan. 2010.

LEHOTAY, Steven J.; LIGHTFIELD, Alan R. Simultaneous analysis of aminoglycosides with many other classes of drug residues in bovine tissues by ultrahigh-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry using an ion-pairing reagent added to final extracts. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 410, n. 3, p. 1095-1109, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00216-017-0688-9>.

LEHOTAY, Steven J.; CHEN, Yibai. Hits and misses in research trends to monitor contaminants in foods. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 410, n. 22, p.5331-5351, Sep. 2018. <https://doi.org/10.1007/s00216-018-1195-3>.

LEHOTAY, Steven J.; SAPOZHNIKOVA, Yelena; MOL, Hans G. J. Current issues involving screening and identification of chemical contaminants in foods by mass spectrometry. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 69, p. 62-75, Jun. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.02.012>.

LEICHTWEIS, Jandira et al. A review of the occurrence, disposal, determination, toxicity and remediation technologies of the tetracycline antibiotic. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 160, p. 25-40, Apr. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2022.01.085>.

LEITE, Elma L. et al. First reported genome of an *mcr-9*-mediated colistin-resistant *Salmonella* Typhimurium isolate from Brazilian livestock. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 394-397, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.012>.

LEKAGUL, Angkana; TANGCHAROENSATHIEN, Viroj; YEUNG, Shunmay. Patterns of antibiotic use in global pig production: a systematic review. **Veterinary and Animal Science**, v. 7, p. 1-12, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2019.100058>.

LENTZ, Silvia A. M. et al. Letter to the editor: *Escherichia coli* harbouring *mcr-1* gene isolated from poultry not exposed to polymyxins in Brazil. **Euro Surveill**, v. 21, n. 26, p. 1-2, 2016. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.26.30267>. Disponível em: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/21/26/eurosurv-21-30267-5.pdf?expires=1659712303&id=id&accname=guest&checksum=6AEB75199F88A83172A1C96B010418A7>. Acesso em: jun. 2022.

LENTZ, Silvia Adriana Mayer et al. High Levels of resistance to cephalosporins associated with the presence of extended-spectrum and AmpC β -Lactamases in *Escherichia coli* from broilers in Southern Brazil. **Microbial Drug Resistance**, v. 26, n. 5, p. 531-535. May 2020. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0050>.

LEÓN, Núria; PASTOR, Agustín; YUSÀ, Vicent. Target analysis and retrospective screening of veterinary drugs, ergot alkaloids, plant toxins and other undesirable

substances in feed using liquid chromatography–high resolution mass spectrometry. **Talanta**, v. 149, p. 43-52, Mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.11.032>

LEONG, Queenie; CHEW, Ka Lip. Drug resistance rates of difficult to treat *Pseudomonas aeruginosa* isolates to ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam from a tertiary hospital, Singapore. **Pathology**, v. 3025, n. 22, p. 81-82, Mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2021.12.298>. Disponível em: <https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/action/showPdf?pii=S0031-3025%2822%2900081-2>. Acesso em: out. 2022.

LERNER, Henrik; BERG, Charlotte. The concept of health in One Health and some practical implications for research and education: what is One Health? **Infection Ecology & Epidemiology**, v. 5, n. 1, p. 1-7, Jun. 2014. <https://doi.org/10.3402/iee.v5.25300>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3402/iee.v5.25300?needAccess=true/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

LEROY, Frédéric *et al.* Fermented meats (and the symptomatic case of the Flemish food pyramid): are we heading towards the vilification of a valuable food group? **International Journal of Food Microbiology**, v. 274, p. 67-70, June 2018. <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.02.006>.

LEROY, Frédéric; COFNAS, Nathan. Should dietary guidelines recommend low red meat intake? **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 60, n. 6, p. 2763-2772, 2020. <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1657063>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/10408398.2019.1657063?needAccess=true> e. Acesso em: abr. 2022.

LEROY, Frédéric; PRAET, Istvan. Meat traditions: the co-evolution of humans and meat. **Appetite**, v. 90, p. 200-211, July 2015. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.03.014>.

LI, W. C. Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. **Environmental Pollution**, v. 187, p. 193-201, Apr. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2014.01.015>.

LI, Weibin *et al.* Association between antibiotic resistance and increasing ambient temperature in China: an ecological study with nationwide panel data. **The Lancet Regional Health, Western Pacific**, v. 30, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2022.100628>.

LI, Xiaowen *et al.* Untargeted multi-residue method for the simultaneous determination of 141 veterinary drugs and their metabolites in pork by high-performance liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1634, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2020.461671>.

LI, Yi-ming *et al.* Aminoglycosides in food: recent updates on the pretreatment and analysis methods. **Food Reviews International**, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1080/87559129.2021.1952423>.

LI, Ying; YU, Jianmei. Research progress in structure-activity relationship of bioactive peptides. **Journal of Medicinal Food**, v. 18, n.2, p. 147-156, Feb. 2015. <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0028>.

LI, Zekun et al. Emergent polymyxin resistance: end of an era? **Open Forum Infectious Disease**, v. 6, n. 10, Oct. 2019. <http://doi.org/10.1093/ofid/ofz368>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article/6/10/ofz368/5550895?login=false>. Acesso em out. 2022.

LIANG, Wenying et al. Nontargeted screening method for veterinary drugs and their metabolites based on fragmentation characteristics from ultrahigh-performance liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 369, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130928>.

LIESENFELD, Sabrina; STELIOPOULOS, Pangiotis; HAMSCHEER, Gerd. Comprehensive Metabolomics analysis of nontargeted LC-HRMS data provides valuable insights regarding the origin of veterinary drug residues. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 468, n. 44, p. 12493-12501, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c05163>.

LIN, Pei-Hui et al. Zinc in wound healing modulation. **Nutrients**, v. 10, n. 1, p. 1-20, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/1/16/html#B13-nutrients-10-00016>. Acesso em: ago. 2022.

LINS, Erick S.; CONCEIÇÃO, E. S.; MAURICIO, Angelo de Queiroz. Evolution of a residue laboratory network and the management tools for monitoring its performance. Chemistry, **Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment**, v. 29, n. 4, p. 490-496, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.653988>.

LINSEISEN, J. Meat consumption in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts: results 24-h dietary recalls. **Public Health Nutrition**, v. 5, n. 6, p. 1243-1258, Dec. 2002. <https://doi.org/10.1079/PHN2002402>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/public-health-nutrition/article/meat-consumption-in-the-european-prospective-investigation-into-cancer-and-nutrition-epic-cohorts-results-from-24hour-dietary-recalls/DD3319939C162BA94B5ECE08FC2C9B49>. Acesso em: abr. 2022.

LIU, Gary et al. Deep learning-guided discovery of an antibiotic targeting *Acinetobacter baumannii*. **Nature Chemical Biology**, Apr. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41589-023-01349-8>.

LIU, Shaorong; MCKELVIE, Ian. Editorial: Perspectives on quality papers in analytical chemistry. **Talanta Open**, v. 5, Aug. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2022.100093>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666831922000121>. Acesso em: out. 2022.

LIU, Yi-Yun et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. **The Lancet: Infectious Disease**, v. 16, n. 2, p. 161-168, Feb. 2016. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00424-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00424-7).

LIU, Youzhong et al. Mass spectrometry-based structure elucidation of small molecule impurities and degradation products in pharmaceutical development. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 121, Dec. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115686>.

LLORCA, Marta et al. Review of emerging contaminants in aquatic biota from Latin America: 2002–2016. **Environmental Toxicology and Chemistry**, v. 36, n. 7, p. 1716-1727, Jul. 2017. <https://doi.org/10.1002/etc.3626>.

LOBIE, Tekle Airgecho et al. Antimicrobial resistance: A challenge awaiting the post-COVID-19 era. **International Journal of Infectious diseases**, v. 111, p. 322-325, Oct. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.09.003>.

LONGO, Luís Guilherme de Araújo et al. Colistin resistance emerges in pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* epidemic clones in Rio de Janeiro, Brazil. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 54, n. 5, p. 579-586, Nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.08.017>.

LONGO, Luís Guilherme de Araújo et al. Emergence of *mgrB* locus deletion mediating polymyxin resistance in pandemic KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* ST15 lineage. **Journal of Medical Microbiology**, v. 70, n. 3, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001309>.

LÖNNERDAL, Bo. Phytic acid-trace element (Zn, Cu, Mn) interactions. **International Journal of Food Science and Technology**, v. 37, n. 7, p. 749-758, Sep. 2002. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2621.2002.00640.x>.

LOOFT, Torey et al. In-feed antibiotic effects on the swine intestinal microbiome. **PNAS**, v. 109, n. 5, p. 1691-1696, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1073/pnas.1120238109>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.1120238109>. Acesso em: ago. 2022.

LOPES, Eliene S. et al. Irrigation ponds as sources of antimicrobial-resistant bacteria in agricultural areas with intensive use of poultry litter. **Antibiotics**, v. 11, n. 11, Nov. 2022. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111650>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/11/11/1650/pdf?version=1668756087>. Acesso em: mar. 2023.

LOPES, Renata Pereira et al. Development and validation of a multiclass method for the determination of veterinary drug residues in chicken by ultra high performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry. **Talanta**, v. 89, p. 201-208, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2011.11.082>.

LÓPEZ, M. Isabel; CALLAO, M. Pilar; RUISÁNCHEZ, Itziar. A tutorial on the validation of qualitative methods: From the univariate to the multivariate approach. **Analytica Chimica Acta**, v. 891, p. 62-72, Sept. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2015.06.032>.

LÓPEZ, Mónica García et al. Evaluation and validation of an accurate mass screening method for the analysis of pesticides in fruits and vegetables using liquid chromatography–quadrupole-time of flight–mass spectrometry with automated detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1373, p. 40-50, Dec. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.10.099>.

LOVE, David C. et al. Veterinary drug residues in seafood inspected by the European Union, United States, Canada, and Japan from 2000 to 2009. **Environmental Science and Technology**, v. 45, n. 17, p. 7232-7240, Sep. 2011. <https://doi.org/10.1021/es201608q>.

LOVECCHIO, Frank et al. Oral 5-day lefamulin for outpatient management of community-acquired bacterial pneumonia: post-hoc analysis of the Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP) 2 Trial. **Pharmacology in Emergency Medicine**, v. 60, n. 6, p. 781-792, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2021.02.001>.

LOZOFF, Betsy; GEORGIEFF, Michael K. Iron deficiency and brain development. **Seminars in Pediatric Neurology**, v. 13, n. 3, p. 158-165, Sept. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.08.004>.

LU, Ji et al. triclosan promotes conjugative transfer of antibiotic resistance genes to opportunistic pathogens in environmental microbiome. **Environmental Science & Technology**, v. 56, p. 15108-15119, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.est.2c05537>.

MACARTHUR, Roy; HOLST, Christoph von. A protocol for the validation of qualitative methods of detection. **Analytical Methods**, v. 4, n. 9, p. 2744-2754, 2012. <https://doi.org/10.1039/C2AY05719K>.

MACCOLL, Allan. Mass spectrometry, historical perspective. In: LINDON, John C. (Ed.). **Encyclopedia of spectroscopy and spectrometry**. 2nd. ed. Amsterdam: Elsevier, 1999. p. 1452-1458. <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-374413-5.00197-4>.

MACFADDEN, Derek R. et al. Antibiotic resistance increases with local temperature. **Nature Climate Change**, v. 8, n. 6, p. 510-514, Jun. 2018. <https://doi.org/10.1038/s41558-018-0161-6>.

MADABENI, Andrea et al. Mechanistic insight into SARS-CoV-2 M^{pro} inhibition by organoselenides: the Ebselen case study. **Applied Sciences**, v. 11, n. 4, p. 1-10, 2021. <https://doi.org/10.3390/app11146291>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3417/11/14/6291/htm>. Acesso em: set. 2022.

MADEJ, Katarzyna; KALENIK, Tatyana; PIEKOSZEWSKI, Wojciech. Preparação de amostras e determinação de pesticidas em alimentos que contêm gordura. **Food Chemistry**, v. 269, p. 527-541, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.007>.

MAITRE, Léa et al. State-of-the-art methods for exposure-health studies: results from the exposome data challenge event. **Environment International**, v. 168, p. 1-11, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2022.107422>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016041202200349X>. Acesso em: out. 2022.

MAJEED, Muhammed et al. Can selenium reduce the susceptibility and severity of SARS-CoV-2? a comprehensive review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 9, p. 1-16, Mar. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23094809>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/9/4809/htm>. Acesso em: set. 2022.

MAJEWSKY, Marius; GLAUNER, Thomas; HORN, Harald. Systematic suspect screening and identification of sulfonamide antibiotic transformation products in the aquatic environment. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, p. 5707-5717, Jul. 2015. <http://doi.org/10.1007/s00216-015-8748-5>.

MAKAROV, Alexander Alekseevich. **Mass spectrometer**. Assignee: HD Technologies Limited. Washington: US Patent, 1999. (Patent nº 5,886,346). Disponível em:

<https://patentimages.storage.googleapis.com/c0/be/cd/87d8cc2f5588ba/US5886346.pdf>
 . Acesso em: 6 dez. 2022.

MAKAROV, Alexander et al. Performance evaluation of a hybrid linear ion trap/orbitrap mass spectrometer. **Analytical Chemistry**, v. 78, n. 7, p. 2113-2120, Feb. 2006. <https://doi.org/10.1021/ac0518811>.

MAKAROV, Alexander. Electrostatic axially harmonic orbital trapping: a high-performance technique of mass analysis. **Analytical Chemistry**, v. 72, n. 6, p. 1156-1162, Mar. 2000. <https://doi.org/10.1021/ac991131p>.

MAKAROV, Alexander; SCIGELOVA, Michaela. Coupling liquid chromatography to orbitrap mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1217, n. 25, p. 3938-3945, Jun. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.02.022>.

MAL'TSEVA, Valentina N. et al. Immunomodulatory and anti-inflammatory properties of selenium-containing agents: their role in the regulation of defense mechanisms against COVID-19. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 4, p. 1-25, Feb. 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23042360>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/4/2360/htm>. Acesso em: set. 2022.

MALAFIA, Guilherme Cunha et al. The Brazilian beef cattle supply chain in the next decades. **Livestock Science**, v. 253, Nov. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2021.104704>.

MALIJAN, Greco Mark et al. A scoping review of antibiotic use practices and drivers of inappropriate antibiotic use in animal farms in WHO Southeast Asia region. **One Health**, v. 15, p. 1-11, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100412>.

MAMYRIN, B. A. et al. The mass-reflectron, a new 40 the development of mass analyzers nonmagnetic time-of-flight mass spectrometer with high resolution. **Soviet Journal of Experimental and Theoretical Physics**, v. 37, p. 45-48, July 1973. Disponível em: http://www.jetp.ras.ru/cgi-bin/dn/e_037_01_0045.pdf. Acesso em: mar. 2023.

MAN, Neil. Meat in the human diet: an anthropological perspective. **Nutrition & Dietetics**, v. 64, n. 4, p. S99-S195, Sept. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0080.2007.00194.x>. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1747-0080.2007.00194.x>.

MANISALI, Irina; CHEN, David D.Y.; SCHNEIDER, Bradley B. Electrospray ionization source geometry for mass spectrometry: past, present, and future. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 25 n. 3, p. 243-256, Mar. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.07.007>.

MANN, Neil J. A brief history of meat in the human diet and current health implications. **Meat Science**, v. 144, p. 169-179, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.06.008>.

MARET, Wolfgang. Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. **Advances in Nutrition**, v. 4, n. 1, p. 82-91, Jan. 2013. <http://doi.org/10.3945/an.112.003038>.

MARET, Wolfgang; SANDSTEAD, Harold H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. **Journal of Trace Elements in Medicine and Biology**, v. 20, n. 1, p. 3-18, May 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2006.01.006>.

MARIANI, Marcello et al. Colonization by *Escherichia coli* strains with increased minimal inhibitory concentration for cefiderocol: When resistance anticipates drug use. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. 6, p. 749-750, Jun. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.03.002>.

MARINS, Aline Teixeira et al. Environmentally relevant pesticides induce biochemical changes in Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*). **Ecotoxicology**, v. 30, p. 585–598, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1007/s10646-021-02368-8>.

MARTIN, Amber et al. Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to *enterobacteriaceae*: results of a systematic literature review and meta-analysis. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 5, n. 7, p. 1-9, July 2018. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy150>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ofid/article/5/7/ofy150/5046601>. Acesso em: ago. 2022.

MARTINES, Marco Antônio Utrera; DAVOLOS, Marian Rosaly; JAFELICCI JUNIOR, Miguel. O efeito do ultra-som em reações químicas. **Química Nova**, v. 23, n. 2, p. 251-256, abr. 2000. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422000000200017>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/gTBJfM66ZcYw9LjnhRwqzPy/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2022.

MARTINEZ, José Luis. Environmental pollution by antibiotic resistance determinants. **Environmental Pollution**, v. 157, n. 11, p. 2893-2902, Nov. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>.

MARTINEZ, Sabrina Sales et al. Role of selenium in viral infections with a major focus on SARS-CoV-2. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 1-19, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms23010280>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/1/280/htm>. Acesso em: set. 2022.

MARTÍNEZ-DEL-RIO, J.; VIDAL, J. L. Martinez; FRENICH, A. Garrido. Economic evaluation of pesticide-residue analysis of vegetables. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 44, p. 90-97, Mar. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.11.008>.

MARTINS, Bruna Torres Furtado et al. Comparative genomics and antibiotic resistance of *Yersinia enterocolitica* obtained from a pork production chain and human clinical cases in Brazil. **Food Research International**, v. 152, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110917>.

MARTINS-SORENSEN, Natacha et al. A novel plasmid-encoded *mcr-4.3* gene in a colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strain. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 1, p. 60-64, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz413>.

MASTOVSKA, Katerina; LIGHTFIELD, Alan R. Streamlining methodology for the multiresidue analysis of beta-lactam antibiotics in bovine kidney using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1202, n. 2, p. 118-123, Aug. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2008.07.009>.

MATHISEN, Gro Haarklou et al. A ranking method of chemical substances in foods for prioritisation of monitoring, based on health risk and knowledge gaps. **Food Research International**, v. 137, p. 1-13, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109499>.

MATSUZAKI, Rie et al. Pesticide exposure and the microbiota-gut-brain axis. **The ISME Journal**, v. 17, p. 1153-1166, June 2023. <https://doi.org/10.1038/s41396-023-01450-9>.

MAURICIO, A. de Queiroz.; LINS, E. S. The national agricultural laboratories of Brazil and the control of residues and contaminants in food. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 29, n. 4, p. 482-489, 2012. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.620987>.

MAURICIO, Angelo de Q.; LINS, Erick S.; ALVARENGA, Marcelo B. A national residue control plan from the analytical perspective: the Brazilian case. **Analytica Chimica Acta**, v. 637, n. 1-2, p. 333-336, Apr. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.09.061>.

MAURICIO, Angelo de Queiroz; LINS, Erick S. The National Agricultural Laboratories of Brazil and the control of residues and contaminants in food. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 29, n. 4, p. 482-489, Nov. 2012. <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.620987>.

MAURICIO, Angelo de Queiroz; LINS, Erick S.; ALVARENGA, Marcelo B. A national residue control plan from the analytical perspective: the Brazilian case. **Analytica Chimica Acta**, v. 637, n. 1-2, p. 333-336, Abr. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2008.09.061>.

MAYWALD, Martina; WESSELS, Inga; RINK, Lothar. Zinc signals and immunity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 10, p. 1-34, 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18102222>.

MAZZA, Francesca et al. the relationship between animal welfare and antimicrobial use in Italian dairy farms. **Animals**, v. 11, n. 9, p. 1-10, 2021, <https://doi.org/10.3390/ani11092575>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/9/2575>. Acesso em: ago. 2022.

MCAFEE, Alison J. *et al.* Red meat consumption: an overview of the risks and benefits. **Meat Science**, v. 84, n. 1, p. 1-13, Jan. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2009.08.029>.

MCCARTER, Stuart J. *et al.* Higher vitamin B₁₂ level at Parkinson's disease diagnosis is associated with lower risk of future dementia. **Parkinsonism & Related Disorders**, v. 73, p. 19-22, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.03.009>.

MCDERMOTT, W.; ROGERS, D. E. Social ramifications of control of microbial disease. **Johns Hopkins Medical Journal**, v. 151, n. 6, p. 302-312, Dec. 1982.

MCDOUGAL, Tony. **Fipronil scandal**: Belgian egg farmers to get share of €30m. Poultry World, 2018. Disponível em: <https://www.poultryworld.net/poultry/fipronil-scandal-belgian-egg-farmers-to-get-share-of-e30m/?dossier=39490&widgetid=0>. Acesso em: jul. 2022.

MCGORRIN, Robert J. One hundred years of progress in food analysis. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 57, n. 18, p. 8076-8088, 2009. <https://doi.org/10.1021/jf900189s>.

MCLAFFERTY, Fred W. Century of progress in molecular mass spectrometry. **Annual Review of Analytical Chemistry**, v. 4, p. 1-22, Jul. 2011. <https://doi.org/10.1146/annurev-anchem-061010-114018>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-anchem-061010-114018>. Acesso em: mar. 2023.

MEHL, Annabel et al. High-throughput planar solid-phase extraction coupled to orbitrap high-resolution mass spectrometry via the autoTLC-MS interface for screening of 66 multi-class antibiotic residues in food of animal origin. **Food Chemistry**, v. 351, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129211>.

MELO, Ana Paula Zapelini de et al. Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons in seafood by PLE-LC-APCI-MS/MS and preliminary risk assessment of the Northeast Brazil oil spill. **Food Analytical Methods**, v. 15, p. 1826-1842, July 2022. <https://doi.org/10.1007/s12161-022-02252-z>.

MENEZES, Maíra. **Detecção de bactérias resistentes a antibióticos triplicou na pandemia**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2021. Disponível em: https://portal.fiocruz.br/noticia/deteccao-de-bacterias-resistentes-antibioticos-triplicou-na-pandemia?fbclid=IwAR2kGbdP9LADW0Wp4QLY_3o3TQ3R1r4cDhxaSsqgXMTS2j4RUphd1Zr8Ux0. Acesso em: jun. 2022.

MENKEM, Zeuko'o Elizabeth et al. Antibiotic residues in food animals: public health concern. **Acta Ecologica Sinica**, v. 39, n. 1, p. 411-415, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chnaes.2018.10.004>

MESTROVIC, Tomislav et al. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis. **The Lancet Public Health**, v. 7, n. 11, p. 897-913, Nov. 2022. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(22\)00225-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00225-0).

MEZZELANI, Marica; GORBI, Stefania; REGOLI, Francesco. Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. **Marine Environmental Research**, v. 140, p. 41-60, Sept. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2018.05.001>.

MIAO, Ganggang et al. From Immunogen to COVID-19 vaccines: Prospects for the post-pandemic era. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 158, Feb. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.114208>.

MIAW, Carolina Sheng Whei et al. Screening method for the detection of other allergenic nuts in cashew nuts using chemometrics and a portable near-infrared spectrophotometer. **Food Analytical Methods**, v. 15, p. 1074-1084, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1007/s12161-021-02184-0>.

MIAW, Carolina Sheng Whei et al. Single-laboratory validation of a method for detection of roundup ready soy in soybeans: application of new strategies for qualitative validation.

Quality Assurance and Safety of Crops & Foods, v. 9, n. 1, p. 105-114, July 2016. <https://doi.org/10.3920/QAS2015.0739>.

MILLER, Victoria et al. Global, regional, and national consumption of animal-source foods between 1990 and 2018: findings from the Global Dietary Database. **The Lancet: Planetary Health**, v. 6, p. 243-256, 2022. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(21\)00352-1](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(21)00352-1). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2542-5196%2821%2900352-1>. Acesso em: maio 2022.

MILLS, Paul A.; ONLEY, J. H.; GAITHER, R. A. Rapid method for chlorinated pesticide residues in nonfatty foods. **Journal of Association of Official Agricultural Chemists**, v. 46, n. 2, p. 186-191, Apr. 1963. <http://doi.org/10.1093/jaoac/46.2.186>.

MILMAN, B. L.; ZHURKOVICH, I. K. Present-day practice of non-target chemical analysis. **Journal of Analytical Chemistry**, v. 77, p. 537-549, May 2020. <https://doi.org/10.1134/S1061934822050070>.

MILTON, Katharine. The critical role played by animal source foods in human (*homo*) evolution. **The Journal of Nutrition**, v. 133, n. 11, p. 3886S–3892S, Nov. 2003. <https://doi.org/10.1093/jn/133.11.3886S>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/133/11/3886S/4818038?login=false>. Acesso em: abr. 2022.

MISTRY, Hiten D. *et al.* Selenium in reproductive health. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 206, n. 1, p. 21-30, Jan. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.034>.

MITSCHER, Lester A. (Ed.). **The chemistry of the tetracycline antibiotics**. New York: Marcel Dekker: 1978.

MOHR, Kathrin I. History of antibiotics research. In: STADLER, M.; DERSCH, P. (Ed.). **How to overcome the antibiotic crisis**. Cham: Springer, 2016. https://doi.org/10.1007/82_2016_499.

MOHSINA, Zubair et al. Use of banned veterinary drugs in feed: food safety challenges and strategies in China: a review. **Journal of Natural Sciences Research**, v. 6, n. 15, p. 105-112, 2016. Disponível em: <https://iiste.org/Journals/index.php/JNSR/article/view/32231/33118>. Acesso em: maio 2022.

MOL, Hans G. J. et al. Toward a generic extraction method for simultaneous determination of pesticides, mycotoxins, plant toxins, and veterinary drugs in feed and food matrixes. **Analytical Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 9450-9559, Nov. 2008. <https://doi.org/10.1021/ac801557f>.

MOLE, Beth. MRSA: farming up trouble. **Nature**, v. 499, p. 398-400, p. 398-400, July 2013. <https://doi.org/10.1038/499398a>.

MOLINA, Diego Alonso Restrepo et al. Residues of veterinary drugs and heavy metals in bovine meat from Urabá (Antioquia, Colombia), a promising step forward towards international commercialization. **Veterinary and Animal Science**, v. 13, p. 1-8, Sep. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vas.2021.100192>.

MOLL, Rachel; DAVIS, Bernard. Iron, vitamin B12 and folate. **Medicine**, v. 45, n. 4, p. 198-203, Apr. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2017.01.007>.

MOLOGNONI, Luciano et al. A multi-purpose tool for food inspection: Simultaneous determination of various classes of preservatives and biogenic amines in meat and fish products by LC-MS. **Talanta**, v. 178, p. 1053-1066, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.08.081>.

MONNET, Dominique L.; HARBARTH, Stephan. Will coronavirus disease (COVID-19) have an impact on antimicrobial resistance? **Euro Surveill**, v. 25, n. 45, p. 1-6, 2020. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.45.2001886>.

MONSEN, E. R. et al. Estimation of available dietary iron. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 31, n. 1, p. 134-141, Jan. 1978. <https://doi.org/10.1093/ajcn/31.1.134>.

MONSEN, Elaine R. Iron nutrition and absorption: Dietary factors which impact iron bioavailability. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 88, n. 7, p. 786-790, July 1988. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(21\)07902-5](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(21)07902-5).

MONSEN, Elaine R.; BALINTFY, Joseph L. Calculating dietary iron bioavailability: refinement and computerization. **Journal of the American Dietetic Association**, v. 80, n. 4, p. 307-311, Apr. 1982. [https://doi.org/10.1016/S0002-8223\(21\)08469-8](https://doi.org/10.1016/S0002-8223(21)08469-8).

MONTE, Daniel F. M. et al. Clustered regularly interspaced short palindromic repeats genotyping of multidrug-resistant *Salmonella* Heidelberg strains isolated from the poultry production chain across Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1-14, 2021. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.867278>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2022.867278/full>. Acesso em: jun. 2022.

MONTEIRO, Sergio H. et al. High-throughput mega-method for the analysis of pesticides, veterinary drugs, and environmental contaminants by ultra-high-performance liquid chromatography–tandem mass spectrometry and robotic mini-solid-phase extraction cleanup + low-pressure gas chromatography–tandem mass spectrometry, part 1: beef. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 4, p. 1159-1168, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00710>.

MONTEIRO, Sergio H. et al. Validation of the QuEChERSER mega-method for the analysis of pesticides, veterinary drugs, and environmental contaminants in tilapia (*Oreochromis Niloticus*). **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 39, n. 4, p. 699-709, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1080/19440049.2021.2020911>.

MORASI, Rafaela Martins et al. Overview of antimicrobial resistance and virulence factors in *Salmonella* spp. isolated in the last two decades from chicken in Brazil. **Food Research International**, v. 161, pt. A, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111955>.

MORATOYA, Elsie Estela et al. Mudanças no padrão de consumo alimentar no Brasil e no mundo. **Revista de Política Agrícola**, v. 22, n. 1, p. 72-84, jan./mar. 2013. Disponível em: <https://seer.sede.embrapa.br/index.php/RPA/article/view/283/242>. Acesso em: abr. 2022.

MORE, S.J. European perspectives on efforts to reduce antimicrobial usage in food animal production. **Irish Veterinary Journal**, v. 73, n. 2, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13620-019-0154-4>. Disponível em: <https://irishvetjournal.biomedcentral.com/counter/pdf/10.1186/s13620-019-0154-4.pdf?pdf=button%20sticky>. Acesso em: fev. 2023.

MORELL P.; FISZMAN, S. Revisiting the role of protein-induced satiation and satiety. **Food Hydrocolloids**, v. 68, p. 199-210, July 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.08.003>.

MORENO, L.; LANUSSE, C. Specific veterinary drug residues of concern in meat production. In: PURSLOW, Peter (Ed.). **New aspects of meat quality**. New York: Elsevier, 2017. Cap. 24, p. 605-627. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100593-4.00025-4>.

MORETTI, Simone et al. Multiclass screening method to detect more than fifty banned substances in bovine bile and urine. **Analytica Chimica Acta**, v. 1032, p. 56-57, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2018.06.037>.

MORETTI, Simone et al. Practical approach to develop a multi-group screening method for detection of mycotoxins, pesticides and veterinary drugs in food. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 55, n. 11, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1002/jms.4618>.

MORETTI, Simone et al. Screening and confirmatory method for multiclass determination of 62 antibiotics in meat. **Journal of Chromatography A**, v. 1429, p. 175-199, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2015.12.021>.

MOSCOU, Ioulia C.; DASENAKI, Marilena E.; THOMAIDIS, Nikolaos S. Ionization study and simultaneous determination of avermectins and milbemycines in fish tissue by LC-ESI-MS/MS. **Journal of Chromatography B**, v. 1104, p. 134-140, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2018.11.017>.

MOUICHE, Mohamed Mactar et al. Challenges of antimicrobial consumption surveillance in food-producing animals in sub-Saharan African countries: patterns of antimicrobials imported in Cameroon from 2014 to 2019. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 771-778, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.06.021>.

MOURA, Maria L et al. Effect on Antimicrobial resistance of a policy restricting over-the-counter antimicrobial sales in a large metropolitan area, São Paulo, Brazil. **Emerging Infectious Diseases**, v. 28, n. 1, p. 180-187, 2022. <https://doi.org/10.3201/eid2801.201928>. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/28/1/20-1928_article. Acesso em: 06 dez. 2022.

MULCHANDANI, Ranya et al. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. **PLOS Global Public Health**, v. 3, n. 2, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0001305>.

MUND, Muhammad Danish et al. Antimicrobial drug residues in poultry products and implications on public health: a review. **International Journal of Food Properties**, v. 20, n. 7, p. 1433-1446, 2017. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1212874>.

MUNNS, R. K. et al. Multiresidue method for determination of eight neutral β -lactam penicillins in milk by fluorescence-liquid chromatography. **Journal of AOAC International**, v. 68, n. 5, p. 968-971, Sep./Oct. 1985. <https://doi.org/10.1093/jaoac/68.5.968>.

MUNOS-PRICE, Silvia et al. Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases. **The Lancet**, v. 13, n. 9, p. 785-896, Sept. 2013. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(13\)70190-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70190-7)

MUNOZ-PINEIRO, Maria Amalia; ROBOUCH, Piotr. **Fipronil in eggs**: factsheet – December 2017. European Commission, 2018. Disponível em: <https://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/handle/JRC110632>. Acesso em: jul. 2022.

MURRAY, Christopher et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, Feb. 2022. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2821%2902724-0>. Acesso em: jun. 2022.

MURRAY, Kermit K. et al. Definitions of terms relating to mass spectrometry (IUPAC Recommendations 2013). **Pure and Application Chemistry**, v. 85, no. 7, p. 1515–1609, 2013. <http://dx.doi.org/10.1351/PAC-REC-06-04-06>.

NADIMPALLI, Maya et al. Combating global antibiotic resistance: emerging One Health concerns in lower- and middle-income countries. **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 6, p. 963-969, Mar. 2018. <https://doi.org/10.1093/cid/cix879>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/66/6/963/4810441?login=false/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

NAPARSTEK, L. et al. Reduced susceptibility to chlorhexidine among extremely-drug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*. **The Journal of Hospital Infection**, v. 81, n. 1, p. 15-19, May 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2012.02.007>.

NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. **PubChem**: explore chemistry. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Acesso em: dez. 2022.

NAVARRO-CARRERA, Paula et al. Resistance to meropenem-vaborbactam in clinical isolates of *Enterobacter roggenkampii* without previous exposure to vaborbactam. **Clinical Microbiology and Infection**, 2022. No prelo. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.09.005>.

NAVARRO-SAN FRANCISCO, C. et al. Bacteraemia due to OXA-48-carbapenemase-producing enterobacteriaceae: a major clinical challenge. **Original Article Bacteriology**, v. 19, n. 2, p. E72-E79, Feb. 2013. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12091>. Disponível em: [https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X\(14\)60257-3/fulltext](https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/article/S1198-743X(14)60257-3/fulltext). Acesso em: ago. 2022.

NERO, Luís Augusto et al. Occurrence and distribution of antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus* in a brazilian pork production chain. **Journal of Food Protection**, v. 85, n. 6, p. 973-979, Jun. 2022. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-378>.

NGUYEN, Jullian P. et al. Successful treatment of a prosthetic hip infection due to *Enterococcus faecalis* with sequential dosing of oritavancin and prosthesis preservation without prosthetic joint surgical manipulation. **IDCases**, v. 22, p. 1-5, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00949>.

NGUZ, Assessing food safety system in sub-Saharan countries: an overview of key issues. **Food Control**, v. 18, n. 2, p. 131-134, Feb. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2005.09.003>.

NICARETTA, João Eduardo et al. Rhipicephalus microplus seasonal dynamic in a Cerrado biome, Brazil: An update data considering the global warming. **Veterinary Parasitology**, v. 296, Aug. 2021. 109506 <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2021.109506>.

NIELSEN, Marianne J. et al. Vitamin B₁₂ transport from food to the body's cells: a sophisticated, multistep pathway. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 9, p. 345-354, 2012. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2012.76>.

NIEWOLD, T. A. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. **Poultry Science**, v. 86, n. 4, p. 605-609, Apr. 2007. <https://doi.org/10.1093/ps/86.4.605>.

NIU, Zongliang et al. Recent advances in biological sample preparation methods coupled with chromatography, spectrometry and electrochemistry analysis techniques. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 102, p. 123-146, May 2018. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2018.02.005>.

NOBREGA, Diego B. et al. Prevalence of antimicrobial resistance genes and its association with restricted antimicrobial use in food-producing animals: a systematic review and meta-analysis. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 76, n. 3, p. 561-575, Fev. 2021. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa443>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/76/3/561/5955902?login=false>.

NOBREGA, Diego Borin et al. Molecular characterization of antimicrobial resistance in *Klebsiella pneumoniae* isolated from Brazilian dairy herds. **Journal of Dairy Science**, v. 104, n. 6, p. 7210-7224, Jun. 2021. <https://doi.org/10.3168/jds.2020-19569>.

NOWAK, Emilia et al. Delivery of bioactives in food for optimal efficacy: what inspirations and insights can be gained from pharmaceuticals? **Trends in Food Science & Technology**, v. 91, p. 557-573, Sept. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.07.029>.

NÚCLEO DE ESTUDOS E PESQUISAS EM ALIMENTAÇÃO. **Tabela brasileira de composição de alimentos** – TACO. 4. ed. Campinas: NEPA, 2011. Disponível em: <https://www.nepa.unicamp.br/taco/tabela.php?ativo=tabela>. Acesso em: abr. 2022.

O'LEARY, Fiona; SAMMAN, Samir. Vitamin B12 in health and disease. **Nutrients**, v. 2, n. 3, p. 299-316, 2010. <https://doi.org/10.3390/nu2030299>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/2/3/299>. Acesso em: abr. 2022.

O'NEILL, Jim. **Antimicrobial resistance**: tackling a crisis for the health and wealth of nations. The Review on Antimicrobial Resistance, 2014. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20->

%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf. Acesso em: mar. 2023.

O'NEILL, Jim. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **The Review on Antimicrobial Resistance**, may 2016. Disponível em: https://amr-review.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf. Acesso em: abr. 2022.

OBIMAKINDE, Samuel et al. Veterinary pharmaceuticals in aqueous systems and associated effects: an update. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 24, p. 3274-3297, 2017. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-7757-z>.

O'KEEFE James H. et al. Debunking the vegan myth: The case for a plant-forward omnivorous whole-foods diet. **Progress in Cardiovascular Diseases**, Aug. 2022. No prelo. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2022.08.001>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062022000834?via%3Dihub>. Acesso em: nov. 2022.

OKOCHA, Reuben Chukwuka; OLATOYE, Isaac Olufemi; ADEDEJI, Olufemi Bolarinwa. Food safety impacts of antimicrobial use and their residues in aquaculture. **Public Health Reviews**, v. 39, n. 21, p. 1-22, 2018. <https://doi.org/10.1186/s40985-018-0099-2>. Disponível em: <https://publichealthreviews.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s40985-018-0099-2.pdf>. Acesso em: maio 2022.

OLAITAN, Abiola Olumuyiwa; ROLAIN, Jean-Marc. Ancient resistome. **Spectrum**, v. 4, n. 4, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.PoH-0008-2015>.

OLIVEIRA, Daniela Aparecida de et al. Occurrence and mobility of antimicrobials and hormones in Oxisol with application of swine slurry. **Revista Brasileira de Recursos Hídricos**, Porto Alegre, v. 21, n. 2, p. 391-400, abr./jun. 2016. <https://doi.org/10.21168/rbrh.v21n2.p391-400>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbrh/a/ys8kL9qBjvdPwwVBsYjqgnx/?lang=en>. Acesso em: ago. 2022.

OLIVEIRA, Daniely et al. Screening method of mildronate and over 300 doping agents by reversed-phase liquid chromatography-high resolution mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 195, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113870>.

OLIVEIRA, Kézia Gomes de et al. Rapid molecular diagnostics of COVID-19 by RT-LAMP in a centrifugal polystyrene-toner based microdevice with end-point visual detection. **Analytical Methods**, n. 4, p. 1178-1187, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1039/D0AN02066D>.

OLIVEIRA, Lenise Guimarães de et al. Vibrational extraction QuEChERS for analysis of antiparasitic agents in fish by liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 411, p. 6913-6929, Aug. 2019. <https://doi.org/10.1007/s00216-019-02062-z>.

OLIVEIRA, Victor Rocha Mendes; PAIVA, Magna Cristina; LIMA, William Gustavo. Plasmid-mediated colistin resistance in Latin America and Caribbean: a systematic

review. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 31, Sep./Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2019.07.015>.

OLSON JR, J. C.; SANDERS, A. C. Penicillin in milk and milk products: some regulatory and public health considerations. **Journal of Milk and Food Technology**, v. 38, n. 10, p. 630-633, Oct. 1975. <https://doi.org/10.4315/0022-2747-38.10.630>. Disponível em: <https://meridian.allenpress.com/jfp/article/38/10/630/424620/Penicillin-in-Milk-and-Milk-Products-Some>.

ONE HEALTH INITIATIVE. **The One Health umbrella**. One Health, 2019. Disponível em: <https://onehealthinitiative.com/the-one-health-umbrella/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

O'NEILL, JIM. **Antimicrobials in agriculture and the environment: reducing unnecessary use and waste**. London: Wellcome Trust, 2015. Disponível em: <https://amr-review.org/sites/default/files/Antimicrobials%20in%20agriculture%20and%20the%20environment%20-%20Reducing%20unnecessary%20use%20and%20waste.pdf>. Acesso em: ago. 2022.

OOSTINDJER, Marije *et al.* The role of red and processed meat in colorectal cancer development: a perspective. **Meat Science**, v. 97, n. 4, p. 583-596, Aug. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.02.011>.

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Alerta epidemiológica: emergencia e incremento de nuevas combinaciones de carbapenemasas en enterobacteriales en Latinoamérica y el Caribe**. Washington: OPAS, 2021. Disponível em: <https://www.paho.org/es/file/98802/download?token=ln6i7d9s>. Acesso em: jul. 2023.

ORTH, Elisa S. *et al.* Mechanistic insight on the catalytic detoxification of paraoxon mediated by imidazole: Furnishing optimum scaffolds for scavenging organophosphorus agents. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 403, p. 93-98, Jul. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.molcata.2015.03.020>.

OSIS, Dace *et al.* Dietary zinc intake in man. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 25, n. 6, p. 582-588, Jun. 1972. <http://doi.org/10.1093/ajcn/25.6.582>.

OUR WORLD IN DATA. **Global meat production, 1961 to 2020**. Our World in Data, 2022. Disponível em: <https://ourworldindata.org/grapher/global-meat-production>. Acesso em: ago. 2022.

PAIGE, Joseph C.; TOLLEFSON, Linda; MILLER, Margaret A. Health implications of residues of veterinary drugs and chemicals in animal tissues. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 15, n. 1, p. 31-43, Mar. 1999. [https://doi.org/10.1016/S0749-0720\(15\)30205-X](https://doi.org/10.1016/S0749-0720(15)30205-X).

PAL, Chandan *et al.* Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. **BMC Genomics**, v. 16, p. 1-14, Nov. 2015.

PAL, Chandan *et al.* Metal resistance and its association with antibiotic resistance. **Advances in Microbial Physiology**, v. 70, p. 261-313, 2017. <https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2017.02.001>.

PALERMO NETO, João. Os antimicrobianos e a resistência bacteriana na avicultura: depoimento. **Revista Avicultura Industrial**, Edição, 1235, ano 105, n. 7, 2014. Disponível em: <https://www.aviculturaindustrial.com.br/imprensa/os-antimicrobianos-e-a-resistencia-bacteriana-na-avicultura/20140909-083737-q039>. Acesso em: abr. 2022.

PALHARES, Julio Cesar Pascale et al. Salmonella and antimicrobial resistance in an animal-based agriculture river system. **Science of the Total Environment**, v. 472, p. 654-661, Feb. 2014. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.11.052>.

PALMEIRA, Josmar Dantas et al. Epidemic spread of Inc11/pST113 plasmid carrying the Extended-Spectrum Beta-Lactamase (ESBL) *bla*_{CTX-M-8} gene in *Escherichia coli* of Brazilian cattle. **Veterinary Microbiology**, v. 243, Apr. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2020.108629>.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance, fueled by the covid-19 pandemic**: policy brief. Washington: PAHO, 2022. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/55864/PAHOCDEAMRCOVID19220006_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y. Acesso em: abr. 2022.

PAOLETTI, Fabiola et al. Development and validation of a multiclass confirmatory method for the determination of over 60 antibiotics in eggs using liquid-chromatography high-resolution mass spectrometry. **Food Control**, v. 127, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108109>.

PAOLETTI, Fabiola et al. Two-procedure approach for multiclass determination of 64 antibiotics in honey using liquid chromatography coupled to time-of-flight mass spectrometry. **Food Control**, v. 136, Jun. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.108893>.

PAREJA, Lucia et al. Analytical methods for pesticide residues in rice. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 30, n. 2, p. 270-291, Feb. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.12.001>.

PARK, Hyunjin et al. Multi residue determination of 96 veterinary drug residues in domestic livestock and fishery products in South Korea. **Aquaculture**, v. 553, May 2022. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2022.738064>.

PARKER, Chris. **Agricultural and veterinary chemicals code (MRL Standard) instrument 2019**. Sydney: Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, 2019. Disponível em: <https://www.legislation.gov.au/Details/F2019L01105/871ed0cc-ebbe-4268-b6ca-174e8dafc46e>. Acesso em: dez. 2022.

PASSOS, Kelly Estarla dos; BERNARDI, Juliana Rombaldi; MENDES, Karina Giani. Análise da composição nutricional da cesta básica brasileira. **Ciência e Saúde Coletiva**, v. 19, n. 5, p. 1623-1630, maio 2014. <https://doi.org/10.1590/1413-81232014195.11862013>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/zVk6W6VYz56wVYMBV8Dw8gN/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2022.

PASTORE, Victor A. A. et al. Development and validation of a multiresidue method for the determination of macrocyclic lactones, monensin, and fipronil in bovine liver by

UHPLC-MS/MS using a QuEChERS extraction. **Food Analytical Methods**, p. 1-12, July 2022. <https://doi.org/10.1007/s12161-022-02354-8>.

PATEL, Ami. Tackling antimicrobial resistance in the shadow of COVID-19. **Commentary**, v. 12, n. 4, July/Aug. 2021. <https://doi.org/10.1128/mBio.00473-21>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/mBio.00473-21>. Acesso em: ago. 2022.

PATEL, Manvendra et al. Pharmaceuticals of emerging concern in aquatic systems: chemistry, occurrence, effects, and removal methods. **Chemical Reviews**, v. 119, n. 6, p. 3510-3673, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00299>.

PAUKNER, Susanne et al. Pooled microbiological findings and efficacy outcomes by pathogen in adults with community-acquired bacterial pneumonia from the Lefamulin Evaluation Against Pneumonia (LEAP) 1 and LEAP 2 phase 3 trials of lefamulin versus moxifloxacin. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 29, p. 434-443, Jun. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.10.021>.

PAUL, W.; STEINWEDEL, H. **Apparatus for separating charged particles of different specific charges**. German Patent 944,900, 1956.

PAUL, Wolfgang. **Paul Wolfgang**: The Nobel Prize in Physics 1989. The Nobel Prize, 1989. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1989/paul/facts/>. Acesso em: mar. 2023.

PAULA, Ramon Alves de Oliveira. **Resíduos de antimicrobianos em produtos de origem animal**: análise crítica das bulas e avaliação histórica dos programas de monitoramento no Brasil. 2017. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Belo Horizonte, MG, 2017. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUOS-B56P9R/1/disserta__o_final___ramon_alves_de_oliveira_paula.pdf. Acesso em: abr. 2022.

PAULA, Ramon Alves de Oliveira; SOUZA, Scheilla Vitorino Carvalho de. Antimicrobial package inserts for veterinary use and public health: a critical analysis and impacts from the residues perspectives. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, e53291110216, 2020. <https://doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10216>. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/10216/9116>. Acesso em: abr. 2022.

PAULA, Ramon et al. Critical Evaluation of Two Qualitative Analytical Approaches for Multiclass Determination of Veterinary Drugs in Bovine Muscle Using UHPLC-Q-Orbitrap: The Wind of Change in Brazilian Monitoring. **Molecules**, v. 28, n. 10, p. 1-26. 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules28104150>.

PAWLAK, Roman *et al.* Understanding Vitamin B12. **American Journal of Lifestyle Medicine**, v. 7, n. 1, p. 60-65, 2014. <https://doi.org/10.1177/1559827612450688>. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1559827612450688>. Acesso em: abr. 2022.

PEDERSEN-BJERGAARD, Stig. Quality papers on sample preparation and extraction. **Talanta Open**, v. 3, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.talo.2021.100043>. Disponível

em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666831921000138>. Acesso em: out. 2022.

PEÑA, Fernando et al. Analysis of phenylrea herbicides from plants by GC/MS. **Talanta**, v. 56, n. 4, p. 727-734, Mar. 2002. [https://doi.org/10.1016/S0039-9140\(01\)00616-6](https://doi.org/10.1016/S0039-9140(01)00616-6).

PENAGOS-TABARES, Felipe et al. Residues of pesticides and veterinary drugs in diets of dairy cattle from conventional and organic farms in Austria. **Environmental Pollution**, v. 316, Pt. 2, jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2022.120626>.

PENIDO, Rosimar Costa; ISAAC, Myriam Lima; PENIDO, Alexandre Batista. Influence of malnutrition on the development of the central nervous system of malnourished children. **Nutritional Neuroscience**, v. 23, n. 2, p. 85-92, 2020. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1472962>.

PERDIGÃO NETO, Lauro Vieira et al. Alternative drugs against multiresistant Gram-negative bacteria. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 33-37, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.07.025>.

PEREIRA, André M. P. T. et al. Fluoroquinolones and tetracycline antibiotics in a Portuguese aquaculture system and aquatic surroundings: occurrence and environmental impact. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, v. 78, n. 15, p. 959-975, Mar. 2015. <https://doi.org/10.1080/15287394.2015.1036185>.

PEREIRA, Cristina Camargo et al. Sarcopenia and mortality risk in community-dwelling Brazilian older adults. **Scientific Report**, v. 12, n. 1, Oct. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22153-9>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-22153-9.pdf>. Acesso em: out. 2022.

PEREIRA, Juliano Gonçalves et al. Antimicrobial resistance profile of *Salmonella* and *Listeria monocytogenes* isolated from products marketed on the border of Brazil with Argentina and Uruguay. **Journal of Food Protection**, v. 83, n. 11, p. 1941-1946, 2020. <https://doi.org/10.4315/JFP-20-176>.

PEREIRA, Leandro Alves et al. Ocorrência, comportamento e impactos ambientais provocados pela presença de antimicrobianos veterinários em solos. **Química Nova**, v. 35, n. 1, p. 159-169, set. 2012. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422012000100028>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/XbMHjPqKgXRgk3gPGns5hrH/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2022.

PEREIRA, Paula Manuela de Castro Cardoso; VICENTE, Ana Filipa Baltazar. Meat nutritional composition and nutritive role in the human diet. **Meat Science**, v. 93, n. 3, p. 586-592, Mar. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.09.018>.

PERESTRELO, Rosa et al. QuEChERS: fundamentals, relevant improvements, applications and future trends. **Analytica Chimica Acta**, v. 1070, p. 1-28, Sept. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2019.02.036>.

PÉREZ-ORTEGA, Patricia et al. A feasibility study of UHPLC-HRMS accurate-mass screening methods for multiclass testing of organic contaminants in food. **Talanta**, v. 160, p. 704-712, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2016.08.002>.

PÉREZ-PALACIOS, Trinidad *et al.* Strategies for enrichment in ω -3 fatty acids aiming for healthier meat products. **Food Reviews International**, v. 35, n. 5, p. 485-503, 2019. <https://doi.org/10.1080/87559129.2019.1584817>.

PERKIN ELMER INFORMATICS. **Chemdraw versão 18.1**: user guide. Massachusetts: Perkin Elmer, 2019. Disponível em: https://chem.beloit.edu/classes/programs/ChemDraw_18_manual.pdf. Acesso em: abr. 2022.

PERRON, Gabriel G. *et al.* Functional characterization of bacteria isolated from ancient arctic soil exposes diverse resistance mechanisms to modern antibiotics. **Plos One**, Mar. 2015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069533>.

PERRY, Richard H.; COOKS, R. Graham; NOLL, Robert J. Orbitrap mass spectrometry: Instrumentation, ion motion and applications. **Mass Spectrometry Review**, v. 27, n. 6, p. 661-699, Nov./Dec. 2008. <https://doi.org/10.1002/mas.20186>.

PETERS, R. J. B. *et al.* Screening in veterinary drug analysis and sports doping control based on full-scan, accurate-mass spectrometry. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 29, n. 11, p. 1250-1268, Dec. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.07.012>.

PETERS, R. J. B. *et al.* Multi-residue screening of veterinary drugs in egg, fish and meat using high-resolution liquid chromatography accurate mass time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1216, n. 46, p. 8206-8216, Nov. 2009. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.04.027>.

PETERSON, Amelia C. *et al.* Development and characterization of a GC-enabled QLT-orbitrap for high-resolution and high-mass accuracy GC/MS. **Analytical Chemistry**, v. 82, n. 20, p. 8618–8628, Sept. 2010. <https://doi.org/10.1021/ac101757m>.

PETRILLI, Matthew A. *et al.* The emerging role for zinc in depression and psychosis. **Frontiers in Pharmacology**, v. 8, p. 1-12, Jun. 2017. <http://doi.10.3389/fphar.2017.00414>.

PETRY *et al.* Polyphenols and phytic acid contribute to the low iron bioavailability from common beans in young women. **The Journal of Nutrition**, v. 140, n. 1, p. 1977-1982, Nov. 2010. <https://doi.org/10.3945/jn.110.125369>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/140/11/1977/4630513?login=false>. Acesso em: abr. 2022.

PFALLER, Michael *et al.* Tedizolid *in vitro* activity against Gram-positive clinical isolates causing bone and joint infections in hospitals in the USA, Europe, Latin America, and the Asia-Pacific region (2015-2019). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 104, n. 4, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115804>.

PHILLIPS, Ian *et al.* Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 1, p. 28-52, Jan. 2004. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg483>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/53/1/28/680882?login=false>. Acesso em: abr. 2022.

PHILLIPS, Stuart M. Nutrient-rich meat proteins in offsetting age-related muscle loss. **Meat Science**, v. 92, n. 3, p. 174-178, Nov. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2012.04.027>.

PICÓ, Yolanda; BARCELÓ, Damià. Microplastics and other emerging contaminants in the environment after COVID-19 pandemic: the need of global reconnaissance studies. **Current Opinion Environmental Science & Health**, in press, Apr. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2023.100468>.

PILCHER, Jeffrey M. **Food in world history**. 2nd. ed. Abingdon: Routledge, 2017. (Themes in World History).

PISOSCHI, Aurelia Magdalena et al. Antioxidant, anti-inflammatory and immunomodulatory roles of vitamins in COVID-19 therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 232, mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114175>.

PISSETTI, Caroline et al. Antimicrobial resistance in commensal *Escherichia coli* and *Enterococcus* spp. isolated from pigs subjected to different antimicrobial administration protocols. **Research in Veterinary Science**, v. 137, p. 174-185, July 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2021.05.001>.

PIVA, S. et al. Could honey bees signal the spread of antimicrobial resistance in the environment? **Letter in Applied Microbiology**, v. 70, n. 5, p. 349-355, May 2020. <https://doi.org/10.1111/lam.13288>.

PIZAURO, L. J. L. et al. Short communication: Detection of antibiotic resistance, *mecA*, and virulence genes in coagulase-negative *Staphylococcus* spp. from buffalo milk and the milking environment. **Journal of Dairy Science**, v. 102, n. 12, p. 11459-11464, 2019. <https://doi.org/10.3168/jds.2018-15920>.

PLANTEL, Kalpana; SRINIVASAN, Krishnapura. Bioavailability of micronutrients from plant foods: an update. **Critical Review in Food Science and Nutrition**, v. 56, n. 10, p. 1608-1619, Mar. 2016. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.781011>.

POBINER, Briana. Evidence for meat-eating by early humans. **Nature Education Knowledge**, v. 4, n. 6, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/scitable/knowledge/library/evidence-for-meat-eating-by-early-humans-103874273/>. Acesso em: abr. 2022.

PODOLSKY, Scott H. The evolving response to antibiotic resistance (1945–2018). **Palgrave Communications**, v. 4, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1057/s41599-018-0181-x>.

POLLAN, Michael. **Cooked: a natural history of transformation**. London: Penguin Book, 2013.

POLLOCK, J. et al. Alternatives to antibiotics in a One Health context and the role genomics can play in reducing antimicrobial use. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 26, n. 12, p. 1617-1621, Dec. 2020.

POLLY, Matheus et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. **American Journal of**

Infection Control, v. 50, n. 1, p. 32-38, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.09.018>.

PORTO, Rafael Silveira; PINHEIRO, Rafael Silvio Bonilha; RATH, Susanne. Leaching of benzimidazole antiparasitics in soil columns and in soil columns amended with sheep excreta. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 28, p. 59040–59049, 2021. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08389-w>.

PORTSMOUTH, Simon et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. **The Lancet: Infectious Diseases**, v. 18, n. 12, p. 1319-1328, Dec. 2018. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30554-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30554-1).

POSTMA, Merel et al. Alternatives to the use of antimicrobial agents in pig production: A multi-country expert-ranking of perceived effectiveness, feasibility and return on investment. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 118, n. 4, p. 457-466, Mar. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2015.01.010>.

POURCHET, Mariane et al. Suspect and non-targeted screening of chemicals of emerging concern for human biomonitoring, environmental health studies and support to risk assessment: from promises to challenges and harmonization issues. **Environment International**, v. 139, p. 1-13, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105545>.

PRAGASAM, Agila Kumari et al. Expected plazomicin susceptibility in India based on the prevailing aminoglycoside resistance mechanisms in gram-negative organisms derived from whole-genome sequencing. **Indian Journal of Medical Microbiology**, v. 38, n. 3-4, p. 313-318, Jul./Dez. 2020. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_384.

PRASAD, Ananda S. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. **Journal of the American College of Nutrition**, v. 28, n. 3, p. 257-265, 2009. <https://doi.org/10.1080/07315724.2009.10719780>.

PRASAD, Ananda. Zinc is an antioxidant and anti-inflammatory agent: its role in human health. **Frontiers in Nutrition**, v. 1, p. 1-10, Sept. 2014. <https://doi.org/10.3389/fnut.2014.00014>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2014.00014/full>. Acesso em: abr. 2022.

PRESTES, Osmar D. et al. 2009: QuEChERS: um método moderno de preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos por métodos cromatográficos acoplados à espectrometria de massas. **Química Nova**, v. 32, n. 6, p. 1620-1634, 2009. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000600046>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/BJq59mTbNC6HhZTcSW5vpTp/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: maio 2022.

PRESTES, Osmar Damian; ANDAIME, Martha Bohrer; ZANELLA, Renato. QuEChERS: possibilidades e tendências no preparo de amostra para determinação multirresíduo de pesticidas em alimentos. **Scientia Chromatographica**, v. 3, n. 1, p. 51-56, 2011. <http://doi.editoracubo.com.br/10.4322/sc.2011.004>.

PRICE, Elliott J. et al. Merging the exposome into an integrated framework for “omics” sciences. **iScience**, v. 25, n. 3, p. 1-11, Mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.103976>.

PROENÇA, Rossana Pacheco da Costa. Alimentação e globalização: algumas reflexões. **Ciência e Cultura**, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 43-47, out. 2010. Disponível em: <http://cienciae cultura.bvs.br/pdf/cic/v62n4/a14v62n4.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

PRZYBYLSKI, Michael; GLOCKER, Michael. Electrospray mass spectrometry of biomacromolecular complexes with noncovalent interactions-new analytical perspectives for supramolecular chemistry and molecular recognition processes. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 35, n. 8, p. 806-826, May 1996. <https://doi.org/10.1002/anie.199608061>.

PUGAJEVA, I. et al. Determination of residues and metabolites of more than 140 pharmacologically active substances in meat by liquid chromatography coupled to high resolution Orbitrap mass spectrometry. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 166, p. 252-263, Mar. 2019. <http://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.01.024>

QI, Peipei et al. Integrated QuEChERS strategy for high-throughput multi-pesticide residues analysis of vegetables. **Journal of Chromatography A**, v. 1659, Dec. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2021.462589>.

QI, Ping et al. Qualitative screening and quantitative determination of multiclass water-soluble synthetic dyes in foodstuffs by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 360, Oct. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129948>.

QIE, Mengjie et al. Rapid simultaneous determination of 160 drugs in urine and blood of livestock and poultry by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1608, Dec. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2019.460423>.

QUEENAN, Kevin; HÄSLER, Barbara; RUSHTON, Jonathan. A one health approach to antimicrobial resistance surveillance: is there a business case for it? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 4, p. 422-427, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.06.014>.

RAASCH, S. et al. Association between antimicrobial usage, biosecurity measures as well as farm performance in German farrow-to-finish farms. **Porcine Health Management**, v. 4, p. 1-14, 2018. <https://doi.org/10.1186/s40813-018-0106-5>. Disponível em: <https://porcinehealthmanagement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40813-018-0106-5>. Acesso em: ago. 2022.

RAASCH, Svenja et al. Effectiveness of alternative measures to reduce antimicrobial usage in pig production in four European countries. **Porcine Health Management**, v. 6, p. 1-12, 2020. <https://doi.org/10.1186/s40813-020-0145-6>. Disponível em: <https://porcinehealthmanagement.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40813-020-0145-6>. Acesso em: ago. 2022.

RABELLO, Renata F. et al. Antimicrobial resistance in farm animals in Brazil: an update overview. **Animals**, v. 10, n. 4, p. 552, Mar. 2020. <https://doi.org/10.3390/ani10040552>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-2615/10/4/552/pdf?version=1585645064>. Acesso em: mar. 2023.

RAHMAN, Mohammad Tariqur; KARIM, Muhammad Manjurul. Metallothionein: a potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity. **Biological Trace Element Research**, v. 182, p. 1-13, May 2018. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1061-8>.

RAHMAN, Md Musfiqur et al. Quick, easy, cheap, effective, rugged, and safe sample preparation approach for pesticide residue analysis using traditional detectors in chromatography: a review. **Journal of Separations Science**, v. 40, n. 1, p. 203-212, Jan. 2017. <https://doi.org/10.1002/jssc.201600889>.

RAISON-PEYRON, N. et al. Anaphylaxis to beef in penicillin-allergic patient. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 56, n. 8, p. 796-797, Aug. 2001. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2001.056008796.x>.

RAIZEL, Raquel; TIRAPEGUI, Julio. Role of glutamine, as free or dipeptide form, on muscle recovery from resistance training: a review study. **Nutrire**, v. 43, n. 28, p. 1-10, Aug. 2018. <https://doi.org/10.1186/s41110-018-0087-9>. Disponível em: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s41110-018-0087-9.pdf>. Acesso em: ago. 2022.

RAJSKI, Łukasz; GÓMEZ-RAMOS, María del Mar; FERNÁNDEZ-ALBA, Amadeo R. Simultaneous combination of MS2 workflows for pesticide multiresidue analysis with LC-QOrbitrap. **Analytical Methods**, v. 9, n. 15, p. 2256-2264, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1039/c7ay00480j>.

RAMAKRISHNAN, Balasubramanian et al. Local applications but global implications: Can pesticides drive microorganisms to develop antimicrobial resistance?. **Science of the Total Environment**, v. 654, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.11.041>.

RAMÍREZ-MORALES, Didier et al. Multi-residue analysis of pharmaceuticals in water samples by liquid chromatography- mass spectrometry: quality assessment and application to the risk assessment of urban-influenced surface waters in a metropolitan area of Central America. **Process Safety and Environmental Protection**, v. 153, p. 289-300, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.psep.2021.07.025>.

RAMOS, José Gustavo Venâncio da Silva et al. Effects of ciprofloxacin on biogas production and microbial community composition in anaerobic digestion of swine wastewater in ASBR type reactor. **Environmental Technology**, p. 1-13, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1080/09593330.2022.2164744>.

RATH, Susanne et al. Sorption behaviors of antimicrobial and antiparasitic veterinary drugs on subtropical soils. **Chemosphere**, v. 214, p. 111-122, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.083>.

RATH, Susanne; MARTÍNEZ-MEJIA, Mônica Johanna; SCHRÖDER, Cláudia Hoffmann KOWALSKI. Considerações e implicações práticas do guia de validação e controle de qualidade analítica de fármacos em produtos para alimentação animal e medicamentos veterinários. **Química Nova**, Campinas, v. 38, n. 5, p. 697-708, 2015. <https://doi.org/10.5935/0100-4042.20150060>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/yqPwKryLHZsXRJcYR8jD6LS/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2022.

RAU, Renata Batista et al. Antimicrobial resistance of *Salmonella* from poultry meat in Brazil: results of a nationwide survey. **Epidemiology & Infection**, v. 149, p. 1-8, 2021. doi:10.1017/S0950268821002156. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/E3A9BA3B52D26209C69BD6B240A31CF7/S0950268821002156a.pdf/antimicrobial-resistance-of-salmonella-from-poultry-meat-in-brazil-results-of-a-nationwide-survey.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

RAU, Renata Batista et al. Emergence of mcr-1 producing salmonella enterica serovar typhimurium from retail meat: first detection in Brazil. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 15, n. 1, p. 58-59, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1089/fpd.2017.2346>.

RAU, Renata Batista et al. Salmonella enterica mcr-1 positive from food in Brazil: detection and characterization. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 17, n. 3, p. 202-208, Mar. 2020. <https://doi.org/10.1089/fpd.2019.2700>.

RAWSON, Timothy M. et al. Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, p. 409-410, Aug. 2020b. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0395-y>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-0395-y.pdf>. Acesso em: ago. 2022.

RAWSON, Timothy M. et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 7, p. 1681-1684, July 2020a. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa194>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/75/7/1681/5841159>. Acesso em: ago. 2022.

RAYLEIGH, Lord. On the equilibrium of liquid conducting masses charged with electricity. **The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science**, v. 14, n. 87, p. 184-186, 1882. <https://doi.org/10.1080/14786448208628425>.

RAYMAN, Margaret P. Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. **British Journal of Nutrition**, v. 100, n. 2, p. 254-268, Aug. 2008. <https://doi.org/10.1017/S0007114508939830>.

RAYMAN, Margareth P. Selenium and human health. **The Lancet**, v. 379, n. 9822, p. 1256-1268, Mar. 2012. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61452-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61452-9).

RAYMAN, Margareth P. The importance of selenium to human health. **The Lancet**, v. 356, n. 9225, p. 233-241, July 2000. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02490-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02490-9).

READ, Scott A. et al. The role of zinc in antiviral immunity. **Advances in Nutrition**, v. 10, n. 4, p. 696-710, July 2019. <https://doi.org/10.1093/advances/nmz013>. Disponível em: <https://academic.oup.com/advances/article/10/4/696/5476413>. Acesso em: ago. 2022.

READ, Scott A. et al. Zinc is a potent and specific inhibitor of IFN- λ 3 signalling. **Nature Communications**, v. 8, n. 15245, p. 1-15, 2017. <https://doi.org/10.1038/ncomms15245>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/ncomms15245>. Acesso em: ago. 2022.

REDE BRASILEIRA DE DADOS DE COMPOSIÇÃO DE ALIMENTOS. **Tabela brasileira de composição de alimentos**: composição de alimentos (em medidas caseiras). São Paulo: TBCA, 2020. Disponível em: http://www.tbca.net.br/base-dados/int_composicao_alimentos.php?cod_produto=C0072F. Acesso em: abr. 2022.

REES, Gwen M. et al. 'It's cheaper than a dead cow': Understanding veterinary medicine use on dairy farms. **Journal of Rural Studies**, v. 86, p. 587-598, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jrurstud.2021.07.020>.

REFSUM, H. et al. Homocysteine and cardiovascular disease. **Annual Review of Medicine**, v. 49, p. 31-62, 1998. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.49.1.31>.

RÊGO, Amanda Mendes et al. Metabolic profiles of multidrug resistant and extensively drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* unveiled by metabolomics. **Tuberculosis**, v. 126, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102043>.

REGUEIRO, Jorge et al. Targeted approach for qualitative screening of pesticides in salmon feed by liquid chromatography coupled to traveling-wave ion mobility/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Food Control**, v. 78, p. 116-125, Aug. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2017.02.053>.

REHMAN, Suriya. A parallel and silent emerging pandemic: Antimicrobial resistance (AMR) amid COVID-19 pandemic. **Journal of Infection and Public Health**, v. 16, n. 4, p. 611-617, Apr. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.02.021>.

REICHERT, Gabriela et al. Emerging contaminants and antibiotic resistance in the different environmental matrices of Latin America. **Environmental Pollution**, v. 255, pt. 1, Dec. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113140>.

REIG, Milagro; TOLDRÁ, Fidel. Veterinary drug residues in meat: concerns and rapid methods for detection. **Meat Science**, v. 78, n. 1-2, p. 60-67, Jan./Feb. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2007.07.029>.

REJCZAK, Tomasz; TUZIMSKI, Tomasz. A review of recent developments and trends in the QuEChERS sample preparation approach. **Open Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 980-1010, 2015. <https://doi.org/10.1515/chem-2015-0109>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/chem-2015-0109/html>. Acesso em: abr. 2022.

REN, Zhengyi et al. A review of the development and application of space miniature mass spectrometers. **Vacuum**, v. 155, p. 108-117, Sept. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vacuum.2018.05.048>.

RETONDARIO, Anabelle et al. Usual intake and dietary sources of selenium in adolescents: a cross-sectional school-based study. **Clinical Nutrition ESPEN**, v. 3, p. 91-97, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.07.002>.

REYNOLDS, Edward. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. **The Lancet**, v. 5, n. 11, p. 949-960, Nov. 2006. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70598-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70598-1).

RIBEIRO, Cilene da Silva Gomes; CORÇÃO, Mariana. O consumo de carne no Brasil: entre valores socioculturais e nutricionais. **Demetra: Alimentação, Nutrição & Saúde**, v. 8, n. 3, p. 425-438, 2013. <http://dx.doi.org/10.12957/demetra.2013.6608>. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/demetra/article/download/6608/7055>. Acesso em out. 2022.

RICHARDSON, Mervyn; BOWRON, Judith M. The fate of pharmaceutical chemicals in the aquatic environment. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 37, n. 1, p. 1-12 Jan. 1985. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1985.tb04922.x>.

RICO, Andreu et al. Pharmaceuticals and other urban contaminants threaten Amazonian freshwater ecosystems. **Environment International**, v. 155, p. 1-10, Oct. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106702>.

RIEDO, Judith et al. Widespread Occurrence of pesticides in organically managed agricultural soils-the ghost of a conventional agricultural past? **Environmental Science & Technology**, v. 55, n. 5, p. 2919-2928, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.est.0c06405>.

RINK, Lothar (Ed.). **Zinc in human health**: Volume 76 biomedical and health research. Amsterdam: IOS Press, 2011.

RITCHIE, Hannah; ROSER, Max. **Micronutrient deficiency**. London: Our World in Data, 2017. Disponível em: <https://ourworldindata.org/micronutrient-deficiency#citation>. Acesso em: abr. 2022.

RIZETTI, Tiele M. et al. Optimization of sample preparation by central composite design for multi-class determination of veterinary drugs in bovine muscle, kidney and liver by ultra-high-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 246, p. 404-413, Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.049>.

RIZZETTI, Tiele M. et al. 2016: Optimization of a QuEChERS based method by means of central composite design for pesticide multiresidue determination in orange juice by UHPLC-MS/MS. **Food Chemistry**, v. 196, p. 25-33, Apr. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.010>.

RIZZETTI, Tiele M. Optimization of sample preparation by central composite design for multi-class determination of veterinary drugs in bovine muscle, kidney and liver by ultra-high-performance liquid chromatographic-tandem mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 246, p. 404-413, Apr. 2018. <http://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.11.049>.

ROCCA, Lucia Mainero et al. Veterinary drugs residues: a review of the latest analytical research on sample preparation and LC-MS based methods. **Food Additives & Contaminants: Part A**, v. 34, n. 5, p. 766-784, 2017. <https://doi.org/10.1080/19440049.2017.1298846>.

ROCH, M. et al. Reduced chlorhexidine susceptibility in invasive *Klebsiella pneumoniae* ST258 bla_{KPC2}-producing isolates. In: EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2022, Lisboa, PT. **Proceedings of the [...]**. Lisboa: EUCAST, 2022.

ROCH, M. et al. Reduced chlorhexidine susceptibility in invasive *Klebsiella pneumoniae* ST258 bla_{KPC2}-producing isolates. In: EUROPEAN CONGRESS OF CLINICAL MICROBIOLOGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2022, Lisboa, PT. **Proceedings of the [...]**. Lisboa: EUCAST, 2021a.

ROCH, Melanie et al. Characterization of amino acid substitution W20S in MgrB involved in polymyxin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 1, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01766-21>.

ROCH, Melanie et al. Vertical and horizontal dissemination of an IncC plasmid harbouring *rmtB* 16S rRNA methylase gene, conferring resistance to plazomicin, among invasive ST258 and ST16 KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 183-189, Mar. 2021b. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.006>.

ROCH, Mélanie et al. Vertical and horizontal dissemination of an IncC plasmid harbouring *rmtB* 16S rRNA methylase gene, conferring resistance to plazomicin, among invasive ST258 and ST16 KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 24, p. 183-189, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.006>.

ROCHA, Diego G. et al. Simultaneous identification and quantitation of 38 hormonally growth promoting agent residues in bovine muscle by a highly sensitive HPLC-MS/MS method. **Food Analytical Methods**, v. 12, p.1914–1926, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12161-019-01507-6>.

ROCHA, Verônica França Diniz et al. Prolonged outbreak of carbapenem and colistin-resistant *klebsiella pneumoniae* at a large tertiary hospital in Brazil. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1-12, Mar. 2022. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.831770>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8959819/pdf/fmicb-13-831770.pdf>. Acesso em: mar. 2023.

RODRIGUES, Renata Muniz et al. Evolução dos alimentos mais consumidos no Brasil entre 2008-2009 e 2017-2018. **Revista de Saúde Pública**, v. 55, Supl. 1, p. 1-10, 2021. <https://doi.org/10.11606/s1518-8787.2021055003406>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsp/a/Vw7Q9DMm65tGLtHv4tZfrKt/?lang=pt>. Acesso em out. 2022.

RODRÍGUEZ-BAÑO, Jesús et al. Key considerations on the potential impacts of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance research and surveillance. **Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 115, n. 10, p. 1122-1129, Oct. 2021. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trab048>. Disponível em: <https://academic.oup.com/trstmh/article/115/10/1122/6195536>. Acesso em: ago. 2022.

ROHNER, Tatiana C.; LIONA, Niels; GIRAULT, Hubert H. Electrochemical and theoretical aspects of electrospray ionisation. **Physical Chemistry Chemical Physics**, n. 12, p. 3056-3068, Apr. 2004. <https://doi.org/10.1039/B316836K>.

ROLLO, Franco et al. Ötzi's last meals: DNA analysis of the intestinal content of the neolithic glacier mummy from the Alps. **PNAS**, v. 99, n. 20, p. 12594-12599, Oct. 2002. <https://doi.org/10.1073/pnas.192184599>. Disponível em: <https://www.pnas.org/doi/pdf/10.1073/pnas.192184599>. Acesso em: abr. 2022.

ROMERO, José L. et al. Resistance to Antibiotics, biocides, preservatives and metals in bacteria isolated from seafoods: co-selection of strains resistant or tolerant to different classes of compounds. **Frontiers in Microbiology**, v. 8, p. 1-16, Aug. 2017.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01650>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2017.01650/full>. Acesso em: jun. 2022.

ROMERO-GONZÁLEZ, Roberto. Food safety: How analytical chemists ensure it. **Analytical Methods**, n. 17, p. 7193-7201, 2015. <https://doi.org/10.1039/C5AY00263J>.

RONQUILLO, Manuel Gonzalez; HERNANDEZ, Juan Carlos Angeles. Antibiotic and synthetic growth promoters in animal diets: review of impact and analytical methods. **Food Control**, v. 72, p. 255-267, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2016.03.001>.

ROOKE, J. A.; FLOCKHART, J. F.; SPARKS, N. The potential for increasing the concentrations of micro-nutrients relevant to human nutrition in meat, milk and eggs. **The Journal of Agricultural Science**, v. 148, n. 5, p. 603-614, Oct. 2010. <https://doi.org/10.1017/S002185961000047X>.

ROSENBERG, Irwin H. Sarcopenia: origins and clinical relevance. **The Journal of Nutrition**, v. 127, n. 5, p. 990-991, May 1997. <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.990S>.

ROUMIGUIÈRES, Adrien et al. Development and validation of a multiclass method for the determination of organohalogen disinfectant by-products in water samples using solid phase extraction and gas chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography**, v. 1579, p. 89-98, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.10.016>.

ROWNTREE, Jason E. et al. Ecosystem impacts and productive capacity of a multi-species pastured livestock system. **Frontiers in Sustainable Food Systems**, v. 4, p. 1-13, Dec. 2020. <https://doi.org/10.3389/fsufs.2020.544984>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fsufs.2020.544984/full>. Acesso em: nov. 2022.

ROZIN, Paul et al. Is meat male? A quantitative multimethod framework to establish metaphoric relationships. **Journal of Consumer Research**, v. 39, n. 3, p. 629-643, Oct. 2012. <https://doi.org/10.1086/664970>.

RUIZ, J. Enhanced antibiotic resistance as a collateral COVID-19 pandemic effect? **The Journal of Hospital Infection**, v. 107, p. 114-115, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.010>. Disponível em: <https://www.journalofhospitalinfection.com/action/showPdf?pii=S0195-6701%2820%2930524-7>. Acesso em: jun. 2022.

SAATH, Kleverson Clovis de Oliveira; FACHINELLO, Arlei Luiz. Crescimento da demanda mundial de alimentos e restrições do fator terra no Brasil. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v. 56, n. 2, p. 195-212, abr./jun. 2018. <https://doi.org/10.1590/1234-56781806-94790560201>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/resr/a/DdPXZbMzxby89xBDg3XCTgr/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: abr. 2022.

SADER, Helio S. et al. Update on the *in vitro* activity of ceftaroline against *Staphylococcus aureus* from United States (US) medical centers stratified by infection type (2018–2020). **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 105, n. 1, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115820>.

SALUTI, G. et al. Simultaneous determination of aminoglycosides and colistins in food. **Food Chemistry**, v. 266, p. 9-16, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.05.113>.

SAMREEN et al. Environmental antimicrobial resistance and its drivers: a potential threat to public health. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 27, p. 101-111, Dec. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2021.08.001>.

SANCHES, Fábio H. C. et al. The increase in intensity and frequency of surface air temperature extremes throughout the western South Atlantic coast. **Scientific Report**, v. 13, p. 1-12, Apr. 2023. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-32722-1>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-32722-1.pdf>. Acesso em: abr. 2023.

SANDSTRÖM, B. Bioavailability of zinc. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 51, n. 1, p. S17-S19, Jan. 1997.

SANGUINET, Eduardo Rodrigues et al. Mercado internacional de carne bovina brasileira: uma análise dos índices de concentração das exportações de 2000 a 2011. **Revista Eletrônica em Gestão, Educação e Tecnologia Ambiental**, v. 11, n. 11, p. 2389-2398, jun. 2013. <https://doi.org/10.5902/223611708789>. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/reget/article/view/8789/pdf>. Acesso em: abr. 2022.

SANTAGATA, Sandro et al. Intraoperative mass spectrometry mapping of an onco-metabolite to guide brain tumor surgery. **The Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 111, n. 30, p. 11121-11126, Jun. 2014. <https://doi.org/10.1073/pnas.1404724111>.

SANTANA-MAYOR, Álvaro et al. Current trends in QuEChERS method: a versatile procedure for food, environmental and biological analysis. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 116, p. 214-235, July 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.04.018>.

SANTIAGO, G. S. et al. Short communication: extended -spectrum AmpC-producing *Escherichia coli* from milk and feces in dairy farms in Brazil. **Journal of Dairy Science**, v. 101, n. 9, 2018. <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13658>. Disponível em: <https://www.journalofdairyscience.org/action/showPdf?pii=S0022-0302%2818%2930582-4>. Acesso em: jun. 2022.

SANTOS, Carlos Abelardo et al. Detecting lineage-defining mutations in SARS-CoV-2 using colorimetric RT-LAMP without probes or additional primers. **Science Reports**, v. 12, Jul. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-15368-3>.

SANTOS, Dayana M. dos et al. Multiresidue determination and predicted risk assessment of contaminants of emerging concern in marine sediments from the vicinities of submarine sewage outfalls. **Marine Pollution Bulletin**, v. 129, n. 1, p. 299-307, Apr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2018.02.048>.

SANTOS, José Cristovam. A evolução da produção de carnes no país. **Higiene Alimentar**, v. 29, n. 248/249, p. 6-7, set./out. 2015. Disponível em: <https://higienealimentar.com.br/wp-content/uploads/2019/07/248-249-site-1.pdf>. Acesso em: mar. 2023.

SANTOS, Marina dos et al. Selenium content of Brazilian foods: a review of the literature values. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 58, p. 10-15, May 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2017.01.001>.

SARATHONG, Wuthiya; READ, Robert. Trade restriction rationale for food safety implementation: evidence from Southeast Asian Countries. **Cogent Economics & Finance**, v. 6, n. 1, p. 1-15, 2018. <https://doi.org/10.1080/23322039.2018.1553278>.

SARDELA, V. F. et al. Comprehensive analysis by liquid chromatography Q-Orbitrap mass spectrometry: Fast screening of peptides and organic molecules. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 53, n. 6, p. 476-503, Jun. 2018. <https://doi.org/10.1002/jms.4077>.

SARMADI, Bahared; ISMAIL, Amin. Antioxidative peptides from food proteins: a review. **Peptides**, v. 31, n. 10, p. 1949-1956, Oct. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2010.06.020>.

SARMAH, Ajit K.; MEYER, Michael T.; BOXALL, Alistair B. A. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. **Chemosphere**, v. 65, n. 5, p. 725-759, out. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2006.03.026>.

SARRONWALA, Sudhanshu. **We need to redefine our relationship with food**: how will we feed a hotter, smarter and more crowded world? World Economic Forum, 2022. Disponível em: <https://www.weforum.org/agenda/2022/07/food-production-hotter-smarter-crowded-world/>. Acesso em: set. 2022.

SAUVÉ, Sébastien; DESROSIERS, Mélanie. A review of what is an emerging contaminant. **Chemistry Central Journal**, v. 8, p. 1-7, 2014. <https://doi.org/10.1186/1752-153X-8-15>. Disponível em: <https://bmcchem.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1752-153X-8-15.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

SAVARYN, John P.; TOBY, Timothy K.; KELLEHER, Neil L. A researcher's guide to mass spectrometry-based proteomics. **Proteomics**, v. 16, n. 18, p. 2435-2443, Sep. 2016. <https://doi.org/10.1002/pmic.201600113>.

SAVIN, Myhailo et al. Antibiotic-resistant bacteria, antibiotic resistance genes, and antibiotic residues in wastewater from a poultry slaughterhouse after conventional and advanced treatments. **Scientific Report**, v. 11, n. 1, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-96169-y>.

SCARPONE, Rossana et al. Preliminary study to develop an alternative method for the non-targeted determination of xenobiotics in food by means of ultra-high performance liquid chromatography coupled to high resolution and accuracy mass spectrometry. **Food Analytical Methods**, v. 13, p. 1099-1110, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12161-020-01727-1>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12161-020-01727-1>. Acesso em: abr. 2022.

SCHLEMMER, Ulrich et al. Phytate in food and significance for humans: food sources, intake, processing, bioavailability, protective role and analysis. **Molecular Nutrition and Food Research**, v. 53, Suppl. 2, p. S330-S375, Sep. 2009. <http://doi.org/10.1002/mnfr.200900099>.

SCHMIDT, Eduardo et al. Petroleomics via orbitrap mass spectrometry with resolving power above 1 000 000 at m/z 200. **RSC Advances**, v. 8, n. 11, p. 6183-6191, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1039/C7RA12509G>.

SCHMIDT, Eduardo Morgado. **Espectrometria de massas por FT-ICR e Orbitrap: química forense, análise de petróleo e seus derivados**. 2015. Tese (Doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Química, Campinas, 2015. Disponível em: <https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=505303>. Acesso em: abr. 2023.

SCHMIDT, Wiebke et al. Effects of the pharmaceuticals gemfibrozil and diclofenac on the marine mussel (*Mytilus* spp.) and their comparison with standardized toxicity tests. **Marine Pollution Bulletin**, v. 62, n. 7, p. 1389-1395, July 2011. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.04.043>.

SCHMIEDER, Robert; EDWARDS, Robert. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. **Future Microbiology**, v. 7, n. 1, p. 73-89 Dec. 2011. <https://doi.org/10.2217/fmb.11.135>. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.11.135>. Acesso em: ago. 2022.

SCHMITT, Walter. General approach for the calculation of tissue to plasma partition coefficients. **Toxicology in Vitro**, v. 22, n. 2, p. 457-467, Mar. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.09.010>.

SCHNEIDER, Marilyn J.; LEHOTAY, Steven J.; LIGHTFIELD, Alan R. Evaluation of a multi-class, multi-residue liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for analysis of 120 veterinary drugs in bovine kidney. **Drug Testing Analysis**, v. 4, Supl. 1, p. 91-102, Aug. 2012. <https://doi.org/10.1002/dta.1359>.

SCHNEIDER, Marilyn J.; LEHOTAY, Steven J.; LIGHTFIELD, Alan R. Validation of a streamlined multiclass, multiresidue method for determination of veterinary drug residues in bovine muscle by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 407, n. 15, p. 4423-4435, Jun. 2015. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-8386-3>.

SCHÖNFELDT, Hettie Carina; HALL, Nicolette Gibson. Dietary protein quality and malnutrition in Africa. **British Journal of Nutrition**, v. 218, p. S69-S76, 2012. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002553>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/B77459A0CE379BADA38C184AE518ACD7/S0007114512002553a.pdf/dietary-protein-quality-and-malnutrition-in-africa.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

SCHONFELDT, Hettie; PRETORIUS, Beulah; HALL, Nicolette. Bioavailability of nutrients. In: CABALLERO, Benjamin; FINGLAS, Paul; TOLDRÁ, Fidel. **Encyclopedia of food and health**. Cambridge: Academic Press, 2015. p. 401-406, <http://doi.org/10.1016/B978-0-12-384947-2.00068-4>.

SCHREINER, Verena C. et al. Pesticide mixtures in streams of several European countries and the USA. **Science of the Total Environment**, v. 575, p. 680-689, Dec. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.08.163>.

SCHULZE, Bastian et al. An assessment of quality assurance/quality control efforts in high resolution mass spectrometry non-target workflows for analysis of environmental samples. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.133, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2020.116063>

SCHWABE, Calvin W. **Veterinary medicine and human health**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984.

SCHWARTZ, Samuel; ELLEFSON, Mark. Quantitative fecal recovery of ingested hemoglobin-heme in blood: comparisons by HemoQuant assay with ingested meat and fish. **Gastroenterology**, v. 89, n. 1, p. 19-26, Jul. 1985. [http://doi.org/10.1016/0016-5085\(85\)90740-1](http://doi.org/10.1016/0016-5085(85)90740-1).

SCHWARZ, S.; KEHRENBURG, C.; WALSH, T. R. Use of antimicrobial agents in veterinary medicine and food animal production. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 17, n. 6, p. 431-437, jun. 2001. [https://doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00297-7](https://doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00297-7).

SCOLLAN, Nigel D. *et al.* Enhancing the nutritional and health value of beef lipids and their relationship with meat quality. **Meat Science**, v. 97, n. 3, p. 384-394, July 2014. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2014.02.015>.

SEIDI, Shahram; YAMINI, Yadollah. Analytical sonochemistry; developments, applications, and hyphenations of ultrasound in sample preparation and analytical techniques. **Open Chemistry**, v. 10, n. 4, p. 938-976, 2012. <https://doi.org/10.2478/s11532-011-0160-1>. Disponível em: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.2478/s11532-011-0160-1/html>. Acesso em: ago. 2022.

SELESHE, Semeneh; JO, Cheorun; LEE, Mooha. Meat consumption culture in Ethiopia. **Korean Journal for Food Science of Animal Resources**, v. 34, n.1, p. 7-13, 2014. <http://dx.doi.org/10.5851/kosfa.2014.34.1.7>. Disponível em: <http://koreascience.or.kr/article/JAKO201409739049047.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

SELLERA, Fabio; MADEC, Jean-Yves; LINCOLNPAN, Nilton. Comment on: applying definitions for multidrug resistance, extensive drug resistance and pandrug resistance to clinically significant livestock and companion animal bacterial pathogens. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 2, p. 535-536, Feb. 2019. <https://doi.org/10.1093/jac/dky351>.

SEMAN, Dennis L. *et al.* Meat science lexicon. **Meat and Muscle Biology**, v. 2, n. 3, p. 1-15, 2018. <https://doi.org/10.22175/mmb2017.12.0059>. Disponível em: <https://www.iastate-digitalpress.com/mmb/article/9036/galley/9445/download/>. Acesso em: abr. 2022.

SENE, Leticia de Barros *et al.* Impacto da ingestão gestacional de baixa proteína na expressão de microRNA renal embrionário e em células progenitoras de néfrons do feto masculino. **PLoS ONE**, v. 16, n. 2, p. 1-24, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246289>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0246289&type=printable>.

SENTA, Ivan et al. Applicability of an on-line solid-phase extraction liquid chromatography-tandem mass spectrometry for the wastewater-based assessment of human exposure to chemicals from personal care and household products. **Science of the Total Environment**, v. 845, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.157309>.

SHAO, Bing et al. Multi-class confirmatory method for analyzing trace levels of tetracycline and quinolone antibiotics in pig tissues by ultra-performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 21, p. 3487-3496, Oct. 2007. <http://doi.org/10.1002/rcm.3236>.

SHARMA, K. S. Mass spectrometry: the early years. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 349/350, p. 3-8, Sept. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2013.05.028>.

SHARMA, Priyanka; REDDY, Prasanna Kumar; KUMAR, Bhuvnesh. Trace element zinc, a nature's gift to fight unprecedented global pandemic COVID-19. **Biological Trace Element Research**, v. 199, p. 3213-3221, Oct. 2021. <https://doi.org/10.1007/s12011-020-02462-8>.

SHAVEL, Michael; ZHENG, Andy; VANDERZEIL, Sebastian. **Food safety**: in a state of transformation. New York: Cornerstone Capital Group, 2016. Disponível em: <https://cornerstonecapinc.com/food-safety-in-a-state-of-transformation/>. Acesso em: abr. 2022.

SHEN, Stefanie et al. Selenium, DNA damage, and apoptosis: defining the optimal selenium dose for prostate cancer prevention. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 47, p. 424-434, Jul. 2006.

SHI, Yue et al. Mechanism of eravacycline resistance in *Acinetobacter baumannii* mediated by a deletion mutation in the sensor kinase *adeS*, leading to elevated expression of the efflux pump AdeABC. **Infection, Genetics and Evolution**, v. 80, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104185>.

SHIELDS, Ryan K. et al. Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 62, n. 5, p. 2497-17, Apr. 2018. <http://doi.org/10.1128/AAC.02497-17>.

SHIN, Jae min et al. Comparison of QuEChERS and liquid-liquid extraction methods for the simultaneous analysis of pesticide residues using LC-MS/MS. **Food Control**, v. 141, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109202>.

SHIN, Jae min et al. Comparison of QuEChERS and liquid-liquid extraction methods for the simultaneous analysis of pesticide residues using LC-MS/MS. **Food Control**, v. 141, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2022.109202>.

SHINGFIELD, K. J.; BONNET, M.; SCOLLAN, N. D. Recent developments in altering the fatty acid composition of ruminant-derived foods. **Animal**, v. 7, n. 1, p. 132-162, 2013. <https://doi.org/10.1017/S1751731112001681>.

SHIPMAN, Pat; WALKER, Alan. The costs of becoming a predator. **Journal of Human Evolution**, v. 18, n. 4, p. 373-392, June 1989. [https://doi.org/10.1016/0047-2484\(89\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0047-2484(89)90037-7).

SHLAES, David M.; BRADFORD Patricia A. Antibiotics: from there to where? **Pathogens and Immunity**, v. 3, n. 1, p. 19-43, 2018. <https://doi.org/10.20411/pai.v3i1.231>. Disponível em: <https://www.paijournal.com/index.php/paijournal/article/view/231/160>. Acesso em: out. 2022.

SHOKUNBI, Olutayo S. et al. Cooper, manganese, iron and zinc contents of Nigeria foods and estimates of adult dietary intakes. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 82, Sep. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2019.103245>.

SHORTRIDGE, Dee et al. Update on the activity of delafloxacin against acute bacterial skin and skin-structure infection isolates from European hospitals (2014–2019). **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 278-283, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.09.027>.

SILVA, Alice Ramos Oliveira et al. Increased use of antibiotics in the intensive care unit during Coronavirus disease (COVID-19) pandemic in a Brazilian hospital. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, p. 1-11, Dec. 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.778386>.

Silva, Amanda T. F. et al. Occurrence of β -lactam-resistant *Staphylococcus aureus* in milk from primiparous dairy cows in the northeastern region of Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 52, p. 2303–2307, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11250-020-02259-w>.

SILVA, Guilherme Resende da et al. Multiresidue method for identification and quantification of avermectins, benzimidazoles and nitroimidazoles residues in bovine muscle tissue by ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UHPLC-MS/MS) using a QuEChERS approach. **Talanta**, v. 171, p. 307-320, Aug. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.05.012>.

SILVA, José Givanildo et al. mecA positive *Staphylococcus* spp. in bovine mastitis, milkers, milking environment, and the circulation of different MRSA clones at dairy cows farms in the Northeast region of Brazil. **Ciência Rural**, v. 52, n. 3, 2022. <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20210008>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/XNVZjcCDTFbnGsY4RvyfbDG/?format=pdf&lang=en>. Acesso em: jun. 2022.

SILVA, Livia do Carmo et al. Can a field molecular diagnosis be accurate? A performance evaluation of colorimetric RT-LAMP for the detection of SARS-CoV-2 in a hospital setting. **Analytical Methods**, n. 26, p. 2898-2907, Mar. 2021. <https://doi.org/10.1039/D1AY00481F>.

SILVA, Mariana C. da et al. A quantitative and confirmatory method employing liquid chromatography coupled to hybrid high-resolution mass spectrometry and QuEChERS for the determination of thirty-seven growth promoter residues in bovine urine. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 69, n. 28, p. 7990-7996, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.1c02286>.

SILVEIRA, Amanda L. et al. Multiresidue determination of the anabolic-agent residues steroids, stilbenes, and resorcylic acid lactones in bovine urine by GC-MS/MS with microwave-assisted derivatization. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 66, n. 32, p. 8630-8638, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b02439>.

SINDICATO NACIONAL DA INDÚSTRIA DE PRODUTOS PARA SAÚDE ANIMAL. **Indústria veterinária 2021**. São Paulo: SINDAN, 2021. Disponível em: https://sindan.org.br/wp-content/uploads/2022/06/Fechamento-Mercado-2021_div.pdf. Acesso em: abr. 2022.

SINGULANI, Junya L. et al. The impact of COVID-19 on antimicrobial prescription and drug resistance in fungi and bacteria. **Clinical microbiology**, v. 53, p. 1925-1935, Sept. 2022. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00818-x>.

SISMOTTO, Marcela et al. A simple liquid chromatography coupled to quadrupole time of flight mass spectrometry method for macrolide determination in tilapia fillets. **Journal of Food Composition and Analysis**, v. 34, n. 2, p. 153-162, Jun. 2014. <http://doi.org/10.1016/j.jfca.2014.02.006>.

SMET, Stefaan de; VOSSEN, Els. Meat: the balance between nutrition and health: a review. **Meat Science**, v. 120, p. 145-156, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2016.04.008>.

SMIL, Vaclav. **Should we eat meat?**: evolution and consequences of modern carnivory. New Jersey: Wiley-Blackwell, 2013.

SMITH-HOWARD, Kendra. Antibiotics and agricultural change: purifying milk and protecting health in the postwar era. **Agricultural History**, v. 84, n. 3, p. 327-351, 2010. <https://doi.org/10.1215/00021482-84.3.327>.

SOARES, Vanessa Mendonça et al. Residues of veterinary drugs in animal products commercialized in the border region of Brazil, Argentina, and Uruguay. **Journal of Food Protection**, v. 85, n. 6, June 2022. <https://doi.org/10.4315/JFP-21-415>.

SOBOLEVA, Eugenia; AHADB, Karam; AMBRUSA, Árpád. Applicability of some mass spectrometric criteria for the confirmation of pesticide residues. **Analyst**, v. 129, n. 11, p. 1123-1129, 2004. <https://doi.org/10.1039/B405024J>.

SOHIER, Daniele; RIOU, Armelle; POSTOLLEC, Florence. A typical day working in a laboratory in 2050: are microbiologists becoming chemists and serene workers? **Current Opinion in Food Science**, v. 10, p. 1-6, Aug. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2016.06.009>.

SOK, Jaap; HORNE, Peter van; MEUWISSEN, Miranda. The impact of the fipronil crisis on the financial performance of Dutch laying hen farms. **Parasites Vectors**, v. 13, p. 1-7, 2020. <https://doi.org/10.1186/s13071-020-04458-8>. Disponível em: <https://parasitesandvectors.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13071-020-04458-8.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

SOLLIEC, Morgan; ROY-LACHAPELLE, Audrey; SAUVÉ, Sébastien. Quantitative performance of liquid chromatography coupled to Q-Exactive high resolution mass

spectrometry (HRMS) for the analysis of tetracyclines in a complex matrix. **Analytica Chimica Acta**, v. 853, p. 415-424, Jan. 2015. <http://doi.org/10.1016/j.aca.2014.10.037>.

SOON, Jan Mei; BRAZIER, Anna K. M.; WALLACE, Carol A. Determining common contributory factors in food safety incidents: a review of global outbreaks and recalls 2008–2018. **Trends in Food Science & Technology**, v. 97, p. 76-87, Mar. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.12.030>.

SOUZA-SILVA, Érica; GIONFRIDDO, Emanuela; PAWLISZYN, Janusz. A critical review of the state of the art of solid-phase microextraction of complex matrices II: food analysis. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 71, p. 236-248, Sep. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2015.04.018>.

SPELLBERG, Brad et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. **Clinical Infectious Diseases**, v.38, n. 9, p. 1279-1286, May 2004. <https://doi.org/10.1086/420937>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/38/9/1279/317267?login=false>. Acesso em: 30 jul. 2021.

SPELLBERG, Brad. The antibiotic crisis: can we reverse 65 years of failed stewardship? **Archives of Internal Medicine**, v. 171, n. 12, p. 1080-1081, Jun. 2011. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2011.26>.

SPINOSA, Helenice de Souza; PALERMO-NETO, João; GORNIK, Silvana Lima. **Medicamentos em animais de produção**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

SPISSO, Bernadete F.; PEREIRA, Maralene U.; FERREIRA, Rosana G. Methods of analysis for the determination of veterinary drugs in food: focus on antimicrobials. In: MEYERS, Robert Allen (Ed.) **Encyclopedia of analytical chemistry**: applications, theory and instrumentation. New Jersey: John Wiley & Sons, 2022. <https://doi.org/10.1002/9780470027318.a9758>.

SPISSO, Bernardete Ferraz et al. Tetracyclines in pasteurized milk commercialized in São Paulo, Brazil: occurrence and dietary risk assessment based on single and combined exposure with polyether ionophores. **Food Additives & Contaminants: Part B**, v. 15, n. 4, p. 254-265, Jul. 2022. <https://doi.org/10.1080/19393210.2022.2090616>.

SRIRAM, Aditi et al. **The state of the world's antibiotics 2021**: a global analysis of antimicrobial resistance and its drivers. Washington: Center for Disease Dynamics, Economics & Policy, 2021. Disponível em: <https://cddep.org/blog/posts/the-state-of-the-worlds-antibiotics-report-in-2021/>. Acesso em: ago. 2022.

STANFORD A., Miller. History of food safety assessment. In: FINLEY, John W.; ROBINSON, Susan F.; ARMSTRONG, David J. (Ed.). **Food safety assessment**. Washington: American Chemical Society, 1992. Cap. 2, p. 8-25. <http://doi.org/10.1021/bk-1992-0484.ch002>.

STANFORD A., Miller. Science, law and society: the pursuit of food safety. **The Journal of Nutrition**, v. 123, Supl. 2, p. 279-284, Feb. 1993. https://doi.org/10.1093/jn/123.suppl_2.279.

STEPHENS, W. E. A Pulsed mass spectrometer with time dispersion. **Physical Review**, v. 69, p. 691, 1946.

STEVENS, Gretchen *et al.* Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. **The Lancet**, v. 1, p. e16-e25, July 2013. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70001-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70001-9). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2214-109X%2813%2970001-9>. Acesso em: abr. 2022.

STEWART, Cynthia M.; TOMPKIN, R. Bruce; COLE, Martin B. Food safety: new concepts for the new millennium. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v. 3, n. 2, p. 105-112, Jun. 2002. [https://doi.org/10.1016/S1466-8564\(02\)00010-3](https://doi.org/10.1016/S1466-8564(02)00010-3).

STOEV, Georgi; NAZAROV, Valeri. Identification of the related substances of tilmicosin by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 22, n. 12, p. 1993-1998, May 2008. <http://doi.org/10.1002/rcm.3578>.

STOKSTAD, E. L. R. et al. The multiple nature of the animal protein factor. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 180, n. 2, p. 647-654, Sept. 1949. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)56683-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)56683-7). Disponível em: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)56683-7/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)56683-7/pdf). Acesso em: dez. 2022.

STOLKER, A. A. M. et al. Residue analysis of veterinary drugs and growth-promoting agents. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 26, n. 10, p. 967-979, Nov. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2007.09.008>.

STOLKER, A. A. M. et al., Comprehensive screening and quantification of veterinary drugs in milk using UPLC-ToF-MS. **Analytical and Bioanalytical Chemistry**, v. 391, n. 6, p. 2309-2322, 2008. <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2168-8>.

STYGAR, Anna H. et al. A systematic review on commercially available and validated sensor technologies for welfare assessment of dairy cattle. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 8, p. 1-15, Mar. 2021. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.634338>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fvets.2021.634338/full>. Acesso em: ago. 2022.

STYGAR, Anna H. et al. High biosecurity and welfare standards in fattening pig farms are associated with reduced antimicrobial use. **Animal**, v. 14, n. 10, p. 2178-2186, 2020. <https://doi.org/10.1017/S1751731120000828>.

SU, Yuan; MA, Xiaoxiao; OUYANG, Zheng. Rapid screening of multi-class antimicrobial residues in food of animal origin by paper spray mass spectrometry. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 434, p. 233-239, Nov. 2018. <https://doi.org/10.1016/J.ijms.2018.10.003>.

SUMMERS, R. J.; SRINIVASAN, V. R. Macromolecular composition of a cellulomonas sp. cultivated in continuous culture under glucose and zinc limitation. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 37, n. 6, p. 1079-1084, June 1979. <https://doi.org/10.1128/aem.37.6.1079-1084.1979>. Disponível em:

<https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/aem.37.6.1079-1084.1979>. Acesso em: abr. 2022.

SUNANDA, L.; SUMATHI, S.; VENKATASUBBAIAH, V. Relationship between soil zinc, dietary zinc and zinc nutritional status of humans. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 48, p. 201-207, 1995. <https://doi.org/10.1007/BF01088441>.

SUNDE, Roger A. Selenium. In: BOWMAN, Barbara A.; RUSSELL, Robert M. (Ed.). **Present knowledge in nutrition**. 9th. ed. Washington: International Life Sciences Institute, 2006. p. 480-497.

SUNDE, Roger A. Selenium. In: COATES, P. M. et al. (Ed.). **Encyclopedia of dietary supplements**. 2nd, ed. London: Informa Healthcare, 2010. p. 711-718.

SUZUKI, Hajime *et al.* Zinc as an appetite stimulator: the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia. **Recent Patents on Food, Nutrition & Agriculture**, v. 3, n. 3, p. 226-231, 2011. <https://doi.org/10.2174/2212798411103030226>.

SWARDFAGER, Walter et al. Zinc in depression: a meta-analysis. **Biological Psychiatry**, v. 74, n. 12, p. 872-878, Dec. 2013. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.008>.

TAKEDA, Atsushi et al. Significance of serum glucocorticoid and chelatable zinc in depression and cognition in zinc deficiency. **Behavioral Brain Research**, v. 226, n. 1, p. 259-264, Jan. 2012. <http://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.026>.

TALBOT, George H. et al. The infectious diseases society of America's 10 × '20 initiative (10 new systemic antibacterial agents US Food and Drug Administration approved by 2020): is 20 × '20 a possibility? **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. 1, p. 1-11, July 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz089>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/69/1/1/5305275>. Acesso em: ago. 2022.

TAMMA, Pranita D.; HSU, Alice J. Defining the role of novel β -Lactam agents that target carbapenem-resistant gram-negative organisms. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 8, n. 3, p. 251-260, July 2019. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz002>. Disponível em: <https://academic.oup.com/jpids/article/8/3/251/5359452?login=false/>. Acesso em: 30 jul. 2021.

TAN, Yulan et al. Antibiotic and heavy metal resistance genes in sewage sludge survive during aerobic composting. **The Science of the Total Environment**, v. 866, Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.161386>.

TANAKA, Koichi. **Koichi Tanaka**: The Nobel Prize in Chemistry 2002. The Nobel Prize, 2002. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2002/tanaka/facts/>. Acesso em: mar. 2023.

TANG, Karen L. et al. Comparison of different approaches to antibiotic restriction in food-producing animals: stratified results from a systematic review and meta-analysis. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001710>. **BMJ Global Health**, v. 4, n. 4, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001710>. Disponível em: <https://gh.bmj.com/content/bmjgh/4/4/e001710.full.pdf>. Acesso em: fev. 2023.

TANG, Karen 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 Planetary Health**, v. 1, n. 8, p. 316-327, Nov. 2017. [https://doi.org/10.1016/S2542-5196\(17\)30141-9](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(17)30141-9). Disponível em: [https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196\(17\)30141-9/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanplh/article/PIIS2542-5196(17)30141-9/fulltext). Acesso em: fev. 2023.

TANG, Yong Q.; WENG, Naidong. Salting-out assisted liquid-liquid extraction for bioanalysis. **Bioanalysis**, v. 5, n. 12, p. 1583-1598, 2013. <https://doi.org/10.4155/bio.13.117>.

TAPIERO, H.; TOWNSEND, D. M.; TEW, K. D. The antioxidant role of selenium and seleno-compounds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 57, n. 3-4, p. 134-144, May 2003. [https://doi.org/10.1016/S0753-3322\(03\)00035-0](https://doi.org/10.1016/S0753-3322(03)00035-0).

TEICHMANN, Ione Mendes. **Tecnologia culinária**. 2. ed. Caxias do Sul: EDUCS, 2009. (Coleção HOLELEIRA).

TERRY, Emily N.; DIAMOND, Alan M. Selenium. In: ERDMAN, John W.; MACDONALD, Ian A.; ZEISEL, Steven H. (Ed.). **Present knowledge in nutrition**. 10th ed. Washington: ILSI Press, 2012. p. 568-585.

THAKKAR, Harsh et al. Hyphenated liquid chromatography - diode array detection - charged aerosol detection - high resolution - multistage mass spectrometry with online hydrogen/deuterium exchange: one stop solution for pharmaceutical impurity profiling. **Journal of Chromatography A**, v. 1689, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2022.463725>.

THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION. **Maximum residue limits (MRLs) list of agricultural chemicals in foods**. Toyonaka: JFCRF, 2022. Disponível em: <https://db.ffcr.or.jp/front/>. Acesso em: dez. 2022.

THE LANCET MICROBE. Editorial: Lateral thinking and antimicrobial resistance. **The Lancet Microbe**, v. 4, n. 2, p. 57, Feb. 2023. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00008-3](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00008-3). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2823%29000008-3>. Acesso em: abr. 2023.

THE NOBEL PRIZE. **The Nobel Prize in chemistry 1922**. The The Nobel Prize, 1922. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1922/summary/>. Acesso em: mar. 2023.

THE NOBEL PRIZE. **The Nobel Prize in chemistry 2002**. The The Nobel Prize, 2002. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2002/summary/>. Acesso em: mar. 2023.

THE NOBEL PRIZE. **The Nobel Prize in physics 1906**. The The Nobel Prize, 1922. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1906/summary/>. Acesso em: mar. 2023.

THE ROYAL SOCIETY. **Reaping the benefits science and the sustainable intensification of global agriculture**. London: The Royal Society, 2009. Disponível em:

<https://royalsociety.org/topics-policy/publications/2009/reaping-benefits/#:~:text=Reaping%20the%20benefits%3A%20Science%20and%20the%20sustainable%20intensification%20of%20global%20agriculture.&text=The%20Royal%20Society%20has%20published,by%20Sir%20David%20Baulcombe%20FRS>. Acesso em: abr. 2022.

THE WORLD BANK. **Drug-resistant infections: a threat to our economic future**. Washington: The World Bank, 2017. Disponível em: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/323311493396993758/pdf/final-report.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

THEURETZBACHER, Ursula. Global antimicrobial resistance in gram-negative pathogens and clinical need. **Current Opinion in Microbiology**, v. 39, p. 106-112, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.028>.

THIELE-BRUHN, Sören. Pharmaceutical antibiotic compounds in soils: a review. **Journal of Plant Nutrition and Soil Science**, v. 166, n. 2, p. 145-167, abr. 2003. <https://doi.org/10.1002/jpln.200390023>.

THOMAS, John Meurig. J. J. Thomson: winner of the Nobel Prize for Physics 1906. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 45, n. 41, p. 6797-6800, Oct. 2006. <https://doi.org/10.1002/anie.200602651>.

THOMPSON, Cristiane et al. Brumadinho dam collapse induces changes in the microbiome and the antibiotic resistance of the Paraopeba River (Minas Gerais, Brazil). **The Science of the Total Environment**, v. 865, Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.161278>.

THOMPSON, Michael; ELLISON, Stephen L. R.; WOOD, Roger. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. **Pure and Applied Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 835-855, 2002. <https://doi.org/10.1351/pac200274050835>. Disponível em: <https://publications.iupac.org/pac/2002/pdf/7405x0835.pdf>. Acesso em: 06 dez. 2022.

THOMSON, C. D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. **European Journal of Clinical Nutrition**, v. 58, n. 3, p. 391-402, 2004. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601800>.

THOMSON, C. D.; ROBINSON, M. F. Urinary and fecal excretions and absorption of large supplement of selenium: superiority of selenite over selenate. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 44, n. 5, p. 659-663, Nov. 1986. <https://doi.org/10.1093/ajcn/44.5.659>.

THOMSON, J. J. Further experiments on positive rays. **Philosophical Magazine**, v. 24, p. 209-253, 1912.

THOMSON, J. J. **J. J. Thomson**: The Nobel Prize in Physics 1906. The Nobel Prize, 1989. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/1906/thomson/facts/>. Acesso em: mar. 2023.

THOMSON, J. J.; Cathode rays. **Philosophical Magazine**, v. 44, p. 293-316, 1897. <http://dx.doi.org/10.1080/14786449708621070>.

TIE Yaxin et al. Development and validation of chromatographic methods for screening and subsequent quantification of suspected illegal antimicrobial drugs encountered on the Belgian market. **Talanta**, v. 194, p. 876-887, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.10.078>.

TIRADO, M. C. et al. Climate change and food safety: a review. **Food Research International**, v. 43, p. 1745-1765, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.07.003>. Disponível em: <https://ucanr.edu/datastorefiles/608-149.pdf>. Acesso em: jul. 2022.

TISEO, Katie et al. Global trends in antimicrobial use in food animals from 2017 to 2030. **Antibiotics**, v. 9, n. 12, p. 1-14, 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9120918>.

TOLLESFSLON, Jeff. Brazil election: Scientists cheer Lula victory over Bolsonaro. **Nature**, 31 Oct. 2022. <https://doi.org/10.1038/d41586-022-03523-9>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/d41586-022-03523-9>. Acesso em: nov. 2022.

TOME, Daniel. Criteria and markers for protein quality assessment: a review. **British Journal of Nutrition**, v. 108, n. 2, p. S222-S229, 2012. <https://doi.org/10.1017/S0007114512002565>. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/3E6CD0144F8B3A402A8FE835DEBB10E2/S0007114512002565a.pdf/criteria-and-markers-for-protein-quality-assessment-a-review.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

TONG, Chaoyu et al. Disinfectant resistance in bacteria: Mechanisms, spread, and resolution strategies. **Environmental Research**, v. 195, Apr. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.110897>.

TONG, Tammy Y. N. et al. Vegetarian and vegan diets and risks of total and site-specific fractures: results from the prospective EPIC-Oxford study. **BMC Medicine**, v. 18, n. 353, p. 1-15, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01815-3>. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-020-01815-3.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

TORRES, Rita Tinoco et al. Mapping the scientific knowledge of antimicrobial resistance in food-producing animals. **One Health**, v. 13, Dez. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2021.100324>.

TRAN-DIEN, Alicia et al. Early transmissible ampicillin resistance in zoonotic *Salmonella enterica* serotype typhimurium in the late 1950s: a retrospective, whole-genome sequencing study. **The Lancet: Infectious Diseases**, v. 18, n. 2, p. 207-214, Feb. 2018. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30705-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30705-3).

TRAUTMANN, Charlotte et al. Acute vitamin B12 supplementation evokes antidepressant response and alters Ntrk-2. **Neuropharmacology**, v. 171, p. 108112, July 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108112>.

TRULLOLS, E. et al. Validation of qualitative methods of analysis that use control samples. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 23, n. 6, p. 137-145, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.04.001>.

TSAGKARIS, Aristeidis S. *et al.* Critical assessment of recent trends related to screening and confirmatory analytical methods for selected food contaminants and allergens. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 121, p. 1-14, Dec. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.115688>.

TSAKANIKAS, Panagiotis *et al.* A machine learning workflow for raw food spectroscopic classification in a future industry. **Scientific Reports**, v. 10, p. 1-11, July 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-68156-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-68156-2.pdf>. Acesso em: dez. 2022.

TSOCHATZIS, E. D. *et al.* Drugs analysis and citizens safety: workflows for chemical analysis and structural elucidation of new psychoactive substances in the EU. **Safety Science**, v. 137, may 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ssci.2020.105126>.

TUFIC-GARUTTI, Samantha dos Santos *et al.* Acquisition of antimicrobial resistance determinants in *Enterobacteriales* by international travelers from a large urban setting in Brazil. **Travel Medicine and Infectious Disease**, v. 41, May/June 2021. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102028>.

TUFIC-GARUTTI, Samantha dos Santos *et al.* OXA-181 carbapenemase carried on an IncX3 plasmid in high-risk *Escherichia coli* ST167 isolated from a traveler returning from Sub-Saharan Africa to Brazil. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 102, n. 1, Jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115570>.

TURNIPSEED, Sherri B. *et al.* Challenges in implementing a screening method for veterinary drugs in milk using liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 17, p. 3660- 3674, Jan. 2014. <https://doi.org/10.1021/jf405321w>.

TURNIPSEED, Sherri B. *et al.* Wide-scope screening method for multiclass veterinary drug residues in fish, shrimp, and eel using liquid chromatography–quadrupole high-resolution mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, p. 7252-7267, 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b04717>.

U. S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **USDA agricultural projections to 2031**. Washington: USDA, 2022. Disponível em: <https://www.ers.usda.gov/publications/pub-details/?pubid=103309>. Acesso em: abr. 2022.

U.S. DEPARTMENT OF AGRICULTURE. **Beef, short loin, porterhouse steak, separable lean only, trimmed to 1/8" fat, select, raw**. Washington: USDA, 2019. Disponível em: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/746762/nutrients>. Acesso em: abr. 2022.

UCZAY, Fernanda *et al.* Determination of avermectins residues in soybean, bean, and maize using a QuEChERS-based method and ultra-high-performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry. **Separations**, v. 8, n. 11, p. 214, Nov. 2021. <https://doi.org/10.3390/separations8110214>.

UN ENVIRONMENT PROGRAMME. **Quadripartite memorandum of understanding (MoU) signed for a new era of one health collaboration**. Nairobi: UNEP, 2022. Disponível em: <https://www.unep.org/resources/publication/quadripartite-memorandum-understanding-mou-signed-new-era-one-health>. Acesso em: jun. 2022.

UNION KINGDOM. **G7 Finance ministers' statement on actions to support antibiotic development.** London: UK, 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/g7-finance-ministers-statement-on-actions-to-support-antibiotic-development>. Acesso em: ago. 2022.

UNITED NATIONS GENERAL ASSEMBLY. **Universal Declaration of Human Rights.** New York: United Nations; 1948. Disponível em: <https://www.un.org/en/universal-declaration-human-rights/>. Acesso em: abr. 2022.

UNITED NATIONS. Department of Economic and Social Affairs. **World population prospects 2022: summary of results.** New York: United Nations, 2022. Disponível em: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/wpp2022_summary_of_results.pdf. Acesso em: jul. 2022.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Agriculture. Foreign Agricultural Service. **Graphical query:** stats by country. Washington: USDA, 2022. Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/app/index.html#/app/topCountriesByCommodity#table28>. Acesso em: 01 maio 2022.

UNITED STATES OF AMERICA. Department of Agriculture. Foreign Agricultural Service. **Graphical query:** stats by country. 2022. Disponível em: <https://apps.fas.usda.gov/psdonline/app/index.html#/app/home/statsByCountry>. Acesso em: 15 mar. 2022.

US FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **CFR - Code of federal regulations title 21: food and drug.** Silver Spring: FDA, 2022. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?CFRPart=556>. Acesso em: dez. 2022.

US FOOD & DRUG ADMINISTRATION. **Guidelines for the validation of chemical methods for the FDA FVM program.** 3rd. ed. Silver Spring: FDA, 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/81810/download>. Acesso em: abr. 2022.

VACCAREZZA, R. F.; ARENA, A. R. Tuberculosis de origen bovino, 10-22. **Revista de la Asociación Médica Argentina**, v. 57, Feb. 1943.

VACCAREZZA, R. F.; ARENA, A. R. Tuberculosis de origen bovino. **Anales de la Cátedra de Patología y Clínica de la Tuberculosis**. v. 4, n. 2, p. 257-283, Dic. 1942.

VALCÁRCEL, Miguel; CÁRDENAS, Soledade. Modern qualitative analysis. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 24, n. 6, p. 467, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2005.04.008>.

VAN BOECKEL, Thomas P. et al. Global trends in antimicrobial resistance in animals in low- and middle-income countries. **Science**, v. 365, n. 6459, 1-5, Set. 2019. <https://doi.org/10.1126/science.aaw1944>.

VAN BOECKEL, Thomas P. et al. Global trends in antimicrobial use in food animals. **Proceedings of the National Academy of Science on the United States of America**, v. 112, n. 18, p. 5649-5654, May 2015. <https://doi.org/10.1073/pnas.1503141112>.

Disponível em: <https://www.pnas.org/content/pnas/112/18/5649.full.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

VAN BOECKEL, Thomas P. et al. Reducing antimicrobial use in food animals. **Science**, v. 357, n. 6358, p. 1350-1352, Sep. 2017. <https://doi.org/10.1126/science.aao1495>. Disponível em: <https://www.science.org/doi/pdf/10.1126/science.aao1495>. Acesso em: abr. 2022.

VAN DE BRUG, F. J. et al. Early signals for emerging food safety risks: From past cases to future identification. **Food Control**, v. 39, p. 75-86, May 2014. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2013.10.038>.

VAN DEN BERG, Redmar R. et al. Characterization and whole genome sequencing of closely related multidrug-resistant *Salmonella enterica* serovar Heidelberg isolates from imported poultry meat in the Netherlands. **PLoS ONE**, v. 14, n. 7, p. 1-20, Jul. 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219795>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0219795&type=printable>. Acesso em: abr. 2022.

VAN DER MENSBRUGGHE, Dominique; OSORIO-RODARTE, Israel; BAFFES, John. **Macroeconomic environment, commodity markets: a longer term outlook**. Rome: FAO, 2009. Disponível em: <https://www.fao.org/3/ak967e/ak967e.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

VANECCI-SILVA, Daiane et al. Klebsiella pneumoniae causing mass mortality in juvenile Nile tilapia in Brazil: Isolation, characterization, pathogenicity and phylogenetic relationship with other environmental and pathogenic strains from livestock and human sources. **Aquaculture**, v. 546, jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2021.737376>.

VANINI, Gabriela et al. Characterization of nonvolatile polar compounds from Brazilian oils by electrospray ionization with FT-ICR MS and Orbitrap-MS. **Fuel**, v. 282, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2020.118790>.

VARENINA, Ivana et al. High resolution mass spectrometry method for the determination of 13 antibiotic groups in bovine, swine, poultry and fish meat: An effective screening and confirmation analysis approach for routine laboratories. **Food Control**, v. 133, Mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108576>.

VASCONCELOS, Priscylla C. et al. Draft genome sequence of *mcr-1*-mediated colistin-resistant *Escherichia coli* ST359 from chicken carcasses in Northeastern Brazil. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 23, p. 135-136, Dec. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.016>.

VEKEMANS, Johan et al. Leveraging vaccines to reduce antibiotic use and prevent antimicrobial resistance: a World Health Organization action framework. **Clinical infectious Diseases**, v. 73, n. 4, p. 1011-1017, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab062>. Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/73/4/e1011/6119610>. Acesso em: ago. 2022.

VENKATESAN, Priya. Collaborate to stop antimicrobial resistance: for the sake of the planet. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 10, p. 497, Oct. 2021a. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00248-2](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00248-2).

VENKATESAN, Priya. European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2021. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 9, p. 427-428, Sept. 2021b. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00213-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00213-5).

VENKATESAN, Priya. WHO 2020 report on the antibacterial production and development pipeline. **The Lancet Microbe**, v. 2, n. 6, p. 239, Jun. 2021c. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00124-5](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00124-5). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2666-5247%2821%2900124-5>. Acesso em: abr. 2023.

VENTOLA, C. Lee. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and Therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277-283, Apr. 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4378521/pdf/ptj4004277.pdf>. Acesso em: out. 2022.

VERBEKE, Wim et al. Why consumers behave as they do with respect to food safety and risk information. **Analytica Chimica Acta**, v. 586, n. 1-2, p. 2-7, Mar. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.07.065>.

VERCRUYSSSE, Lieselot; VAN CAMP, John; SMAGGHE, Guy. ACE inhibitory peptides derived from enzymatic hydrolysates of animal muscle protein: a review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 21, p. 8106-8115, Sept. 2005. <https://doi.org/10.1021/jf0508908>.

VERRAES, Claire et al. Antimicrobial resistance in the food chain: a review. **Environmental Research and Public Health**, v. 10, n. 7, p. 2643-2669, Jun. 2013. <https://doi.org/10.3390/ijerph10072643>.

VESSECCHI, Ricardo et al. Nomenclaturas de espectrometria de massas em língua portuguesa. **Química Nova**, v. 34, n. 10, p. 1875-1887, 2011. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422011001000025>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/5nBNqSybZDZDGSgQnfxqj9J/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: mar. 2023.

VETERINARY MEDICINES DIRECTORATE. **Understanding the mg/PCU calculation used for antibiotic monitoring in food producing animals**. London: Gov. UK, 2016. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/understanding-the-mgpcu-calculation-used-for-antibiotic-monitoring-in-food-producing-animals/>. Acesso em: jul. 2023.

VIANA, Cibeli et al. Phenotypic and genotypic characterization of non-typhoidal *Salmonella* isolated from a Brazilian pork production chain. **Food Research International**, v. 137, p. 1-8, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109406>.

VIDYARTHI, Ashima Jain; DAS, Arghya; CHAUDHRY, Rama. Antimicrobial resistance and COVID-19 syndemic: impact on public health. **Drug Discoveries & Therapeutics**, v. 15, n. 3, p. 124-129, 2021. <https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01052>. Disponível em:

https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/15/3/15_2021.01052/_pdf/-char/en. Acesso em: ago. 2022.

VIEIRA, Heulla Pereira; NEVES, Antônio Augusto; QUEIROZ, Maria Eliana Lopes Ribeiro de. Otimização e validação da técnica de extração líquido-líquido com partição em baixa temperatura (ELL-PBT) para piretróides em água e análise por CG. **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 535-540, jun. 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422007000300006>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/YCy6kCDZHpTMkktNvhkvqqQ/?format=pdf&lang=pt>.

VOLKOVA, V. V.; DEMARS, Z. Short history of regulations and approved indications of antimicrobial drugs for food animals in the USA. **Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics**, v. 40, n. 3, p. 211-217, Jun. 2016. <https://doi.org/10.1111/jvp.12376>.

VOLMER, Detrich A. Multi-residue determination of sulfonamide antibiotics in milk by short-column liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 10, n. 13, p. 1615-1620, 1996. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0231\(199610\)10:13<1615::AID-RCM747>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0231(199610)10:13<1615::AID-RCM747>3.0.CO;2-G).

VOSS, Andreas et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pig farming. **Emerging Infectious Diseases**, v. 11, n. 12, p. 1965-1966, Dec. 2005. <https://doi.org/10.3201/eid1112.050428>. Disponível em: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/11/12/05-0428_article. Acesso em: ago. 2022.

VUČETIĆ, Milica et al. The central role of amino acids in cancer redox homeostasis: vulnerability points of the cancer redox code. **Frontiers in Oncology**, v. 7, p. 1-15, Dec. 2017. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00319>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2017.00319/full>. Acesso em: ago. 2022.

WAKSMAN, Selman A. **The Nobel Prize in physiology or medicine 1952**. The Nobel Prize, 2021. Disponível em: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1952/summary/>. Acesso em: ago. 2022.

WALKTY, Andrew et al. *In vitro* activity of imipenem-relebactam against various resistance phenotypes/genotypes of Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients across Canada as part of the CANWARD study, 2016-2019. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 101, n. 1, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115418>.

WALL, B.A. et al. **Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production**. Rome: Food and Agricultural Organization, 2016. Disponível em: <https://www.fao.org/3/i6209e/i6209e.pdf>. Acesso em: mar. 2023.

WALSH, Fergus. Antibiotics resistance 'as big as terrorism': medical chief. **BBC News**, 11 Mar. 2013. Disponível em: <https://www.bbc.com/news/health-21737844>. Mar. 2023.

WALTON, John R. Antibiotics, animals, meat and milk. **Zentralblatt Veterinärmedizin**, A, v. 30, n. 2, p. 81-92, Feb. 1983. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1983.tb00681.x>.

WAN, Yi-Ping; LIU, Ze-hua; LIU, Yu. Veterinary antibiotics in swine and cattle wastewaters of China and the United States: features and differences. **Water**

Environment Research, v. 93, n. 9, p. 1516-1529, Feb. 2021. <https://doi.org/10.1002/wer.1534>.

WAND, Matthew E. et al. Mechanisms of increased resistance to chlorhexidine and cross-resistance to colistin following exposure of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates to chlorhexidine. **Antimicrobial Agent and Chemotherapy**, v. 61, n. 1, Jan. 2017. <https://doi.org/10.1128/AAC.01162-16>. Disponível em: <https://journals.asm.org/doi/epub/10.1128/AAC.01162-16>. Acesso em: ago. 2022.

WANG, Hong et al. Screening and quantification of 146 veterinary drug residues in beef and chicken using QuEChERS combined with high performance liquid chromatography-quadrupole orbitrap mass spectrometry. **Food Chemistry**, v. 408, May 2023. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.135207>.

WANG, Kung; HUANG, Xinwen; CHEN, Meng. A simple and fast extraction method for the determination of multiclass antibiotics in eggs using LC-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, p. 5064-5073, Jun. 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b01777>.

WANG, Lanjun et al. Macrolide- and quinolone-resistant bacteria and resistance genes as indicators of antibiotic resistance gene contamination in farmland soil with manure application. **Ecological Indicators**, v. 106, Nov. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2019.105456>.

WANG, Yue et al. Antidepressants can induce mutation and enhance persistence toward multiple antibiotics. **Proceedings of the National Academy of Science, of the United States of America**, v. 120, n. 5, Jan. 2023. <https://doi.org/10.1073/pnas.2208344120>.

WANG, Yue et al. Non-antibiotic pharmaceuticals enhance the transmission of exogenous antibiotic resistance genes through bacterial transformation. **The ISME Journal**, v. 14, n. 8, p. 2179-2196, 2020. <https://doi.org/10.1038/s41396-020-0679-2>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41396-020-0679-2.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

WANG, Yue et al. Non-antibiotic pharmaceuticals promote conjugative plasmid transfer at a community-wide level. **Microbiome**, v. 10, p. 1-15, Jun. 2022. <https://doi.org/10.1186/s40168-022-01314-y>. Disponível em: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-022-01314-y>. Acesso em: fev. 2023.

WANG, Zhong et al. High through-put determination of 28 veterinary antibiotic residues in swine wastewater by one-step dispersive solid phase extraction sample cleanup coupled with ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Chemosphere**, v. 230, p. 337-346, Sept. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.047>.

WATANABE, Fumio. Vitamin B₁₂ sources and bioavailability. <https://doi.org/10.3181/0703-MR-67>. **Experimental Biology and Medicine**, v. 232, n. 10, p. 1266-1274, 2007. <https://doi.org/10.3181/0703-MR-67>.

WATANABE, Naoko et al. Use and environmental occurrence of antibiotics in freestall dairy farms with manure forage fields. **Environmental Science & Technology**, v. 44, n.

17, p. 6591-6600, 2010. <https://doi.org/10.1021/es100834s>. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/es100834s>. Acesso em: abr. 2022.

WEI, Guo-xue; YUANG, Ji-kun; YANG, Jun. Honey safety standards and its impacts on China's honey export. **Journal of Integrative Agriculture**, v. 11, n. 4, p. 684-693, Apr. 2012. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(12\)60056-2](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(12)60056-2).

WELCH, Henry. Antibiotics in food preservation: public health and regulatory aspects. **Science**, v. 126, n. 3284, p. 1159-1161, Dec. 1957. <http://doi.org/10.1126/science.126.3284.1159>.

WELLINGTON, Elizabeth M. H. et al. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. **The Lancet**, v. 13, n. 2, p. 155-165, fev. 2013. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70317-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70317-1).

WENDLANDT, Sarah et al. The diversity of antimicrobial resistance genes among staphylococci of animal origin. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 303, n. 6-7, p. 338-349, Aug. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2013.02.006>.

WEST, Thales. A. P. et al. Protected areas still used to produce Brazil's cattle. **Conservation Letters**, p. 1-9, Jul. 2022. <https://doi.org/10.1111/conl.12916>. Disponível em: <https://conbio.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/conl.12916>. Acesso em: out. 2022.

WHANGER, P. D. Selenocompounds in plant and animal and their biological significance. **Journal of American College of Nutrition**, v. 21, n. 3, p. 223-232, 2002. <https://doi.org/10.1080/07315724.2002.10719214>.

WHITE, Ellen G. Em contato com os outros. In: WHITE, Ellen G. **A ciência do bom viver**. Toronto: Ellen G. White Estate, 2013. p. 354-364.

WILLIAMS, Peter. Nutritional composition of red meat. **Nutrition & Dietetics**, v. 64, n. 4, p. S99-S195, Sept. 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1747-0080.2007.00197.x>. Disponível em: <https://online.library.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1747-0080.2007.00197.x>. Acesso em: abr. 2022.

WILLIAMS, Adrian C.; DUNBAR, Robin I. M. Big brains, meat, tuberculosis and the nicotinamide switches: co-evolutionary relationships with modern repercussions on longevity and disease? **Medical Hypotheses**, v. 83, n. 1, p. 79-87, July 2014. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2014.04.003>.

WILSON, R. T. et al. Multiresidue assay for benzimidazole anthelmintics by liquid chromatography and confirmation by gas chromatography/selected-ion monitoring electron impact mass spectrometry. **Journal of AOAC International**, v. 74, n. 1, p. 56-67, Jan./Feb. 1991. <https://doi.org/10.1093/jaoac/74.1.56>.

WINKWORTH-LAWRENCE, Cynthia; LANGE, Katharina. Antibiotic resistance genes in freshwater biofilms may reflect influences from high-intensity agriculture. **Microbial Ecology**, v. 72, n. 4, p. 763-772, Nov. 2016. <https://doi.org/10.1007/s00248-016-0740-x>.

WITTE, W. Medical Consequences of antibiotic use in agriculture. **Science**, v. 279, n. 5353, p. 996-997, Feb. 1998. <http://doi.org/10.1126/science.279.5353.996>.

WITTENBERG, James B.; SIMON, Kelli A.; WONG, John W. Targeted multiresidue analysis of veterinary drugs in milk-based powders using liquid chromatography–tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 65, p. 7288-7293, Jan. 2017. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05263>.

WODE, Florian et al. Search for over 2000 current and legacy micropollutants on a wastewater infiltration site with a UPLC-high resolution MS target screening method. **Water Research**, v. 69, n. 1, p. 274-283, Feb. 2015. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.11.034>.

WOLDEGEGBRIEL, Michael; DERKS, Eduard. Artificial neural network for probabilistic feature recognition in liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, b. 89, p. 1212-1221, Dec. 2016. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.6b03678>.

WOLFFENBUTTEL, Bruc H. R. *et al.* The many faces of cobalamin (Vitamin B₁₂) deficiency. **Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes**, v. 3, n. 2, p. 200-214, June 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002>.

WONG, Tsz-Fung; SO, Pui-Kin; YAO, Zhong-Ping. Advances in rapid detection of SARS-CoV-2 by mass spectrometry. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 157, Dec. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2022.116759>.

WOODWARD, K. The toxicity of particular veterinary drug residues. In: WATSON, D. H. (Ed.). **Pesticide, veterinary and other residues in food**. Cambridge: Woodhead Publishing, 2004. cap. 8, p. 175-195.

WOOLHOUSE, Mark; FARRAR, Jeremy. Policy: an intergovernmental panel on antimicrobial resistance. **Nature**, v. 509, p. 555-557, 2014. <https://doi.org/10.1038/509555a>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/509555a.pdf>. Acesso em: out. 2022.

WOORTMANN, Klass. **Hábitos e ideologias alimentares de grupos sociais de baixa renda**: relatório final. Brasília: UNB, 1978. (Série Antropologia, 20). Disponível em: <http://dan.unb.br/images/doc/Serie020empdf.pdf>. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **A study on the public health and socioeconomic impact of substandard and falsified medical products**. Genebra: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241513432/>. Acesso em: 14 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022-2020 data**. Copenhagen: WHO, 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/351141/9789289056687-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Averting the AMR crisis**: what are the avenues for policy action for countries in Europe? Copenhagen: WHO, 2019. Disponível em:

<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331973/Policy-brief-32-1997-8073-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Critically important antimicrobials for human medicine**. 6th rev. Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1217095/retrieve>. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Food safety**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-safety#:~:text=Key%20facts,healthy%20life%20years%20\(DALYs\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/food-safety#:~:text=Key%20facts,healthy%20life%20years%20(DALYs)). Acesso em: mar. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global action plan on antimicrobial**. Geneva: WHO, 2016. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022**. Washington: WHO, 2022. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1483639/retrieve>. Acesso em: dez. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global nutrition targets 2025: anaemia policy brief**. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/663653/retrieve>. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Healthy diet**. Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International partnership to address human-animal-environment health risks gets a boost**. Geneva: WHO, 2018a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/30-05-2018-international-partnership-to-address-human-animal-environment-health-risks-gets-a-boost>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Monitoring global progress on addressing antimicrobial resistance**: analysis report of the second round of results of AMR country self-assessment survey 2018. Geneva: WHO, 2018. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1141122/retrieve>. Acesso em: mar. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Nutrient requirements**. Washington: WHO, 2007. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/WHO_TRS_935/en/. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Nutritional anaemias**: tools for effective prevention and control. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1091289/retrieve>. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Regarding cooperation to combat health risks at the animal-human-ecosystems interface in the context of the “one health”**

approach and including antimicrobial resistance. Geneva: WHO, 2018b. Disponível em: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/antimicrobial-resistance/amr-gcp-tjs/mou-tripartite-may-2018.pdf?sfvrsn=91186282_5. Acesso em: jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe.** Copenhagen: WHO, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Ten threats to global health in 2019.** Geneva: WHO, 2019. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global prevalence of anaemia in 2011.** Geneva: WHO, 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177094/9789241564960_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: abr. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The public health impact of chemicals: knowns and unknowns: data addendum for 2019.** Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HEP-ECH-EHD-21.01>. Acesso em: mar. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The WHO member state mechanism on substandard and falsified medical products.** Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MVP-EMP-SAV-2019.04/>. Acesso em: 14 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Tripartite and UNEP support OHHLEP's definition of "one health".** Geneva: WHO, 2021a. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/01-12-2021-tripartite-and-unep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>. Acesso em: ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **UN Environment programme joins alliance to implement one health approach.** Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/18-03-2022-un-environment-programme-joins-alliance-to-implement-one-health-approach>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Coronavirus (COVID-19) dashboard.** Washington: EHO, 2022. Disponível em: <https://covid19.who.int/>. Acesso em: nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020.** Washington: EHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020/>. Acesso em: nov. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance.** Geneva: WHO, 2001. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66860/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: fev. 2023.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO global surveillance and monitoring system for substandard and falsified medical products**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326708/>. Acesso em: 14 set. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed**. Geneva: WHO, 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em: ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World antimicrobial awareness week**. Geneva: WHO, 2021b. Disponível em: <https://www.who.int/campaigns/world-antimicrobial-awareness-week/2021>. <https://who.canto.global/v/campaigns/album/P39UJ?viewIndex=0>. Acesso em: ago. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Strategic and technical advisory group on antimicrobial resistance (STAG-AMR): report of the second meeting, 14-16 April 2014**. Geneva. WHO, 2014. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128675/WHO_HSE_PED_AIP_2014.4_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: fev. 2023.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **OIE annual report on antimicrobial agents intended for use in animals**. Paris: OIE, 2021b. Disponível em: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/05/a-fifth-annual-report-amr.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **OIE list of antimicrobial agents of veterinary importance**. Paris: OIE, 2021a. Disponível em: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/06/a-oie-list-antimicrobials-june2021.pdf>. Acesso em: jun. 2022.

WORLD ORGANISATION FOR ANIMAL HEALTH. **OIE standards, guidelines and resolutions on antimicrobial resistance and the use of antimicrobial agents**. Paris: OIE, 2020. Disponível em: <https://www.woah.org/app/uploads/2021/03/book-amr-ang-fnl-lr.pdf>. Acesso em: maio 2022.

WORLD TRADE ORGANIZATION. **World trade statistical review 2020**. Geneva: WTO, 2020. Disponível em: https://www.wto.org/english/res_e/statis_e/wts2020_e/wts2020_e.pdf. Acesso em: abr. 2022.

WORLD TRADE ORGANIZATION. **World trade statistical review 2021**. Geneva: WTO, 2021. Disponível em: https://www.wto.org/english/res_e/statis_e/wts2021_e/wts2021_e.pdf. Acesso em: abr. 2022.

WRIGHT, Gerard D. Environmental and clinical antibiotic resistomes, same only different. **Current Opinion in Microbiology**, v. 52, p. 57-63, Oct. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.06.005>.

WU, Dongquan et al. Identification of indicator PPCPs in landfill leachates and livestock wastewaters using multi-residue analysis of 70 PPCPs: Analytical method development

and application in Yangtze River Delta, China. **Science of the Total Environment**, v. 753, Jan. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141653>.

WU, Guoyao. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition. **Amino Acids**, v. 37, p. 1–17, Feb. 2009. <https://doi.org/10.1007/s00726-009-0269-0>.

WU, Qin et al. Rapid multi-residue screening of antibiotics in muscle from different animal species by microbiological inhibition method. **Microchemical Journal**, v. 152, Jan. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2019.104417>.

WU, Xinyun; OLESCHUK, Richard D.; CANN, Natalie M. Characterization of microstructured fibre emitters: in pursuit of improved nano electrospray ionization performance. **The Analyst**, v. 137, n. 18, p. 4150-4161, Sept. 2012. <https://doi.org/10.1039/C2AN35249D>.

WÜRFEL, Simone de Fátima Rauber et al. *Campylobacter jejuni* isolated from poultry meat in Brazil: in silico analysis and genomic features of two strains with different phenotypes of antimicrobial susceptibility. **Molecular Biology Reports**, v. 47, p. 671-681, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1007/s11033-019-05174-y>.

WÜRFEL, Simone de Fátima Rauber et al. Comprehensive characterization reveals antimicrobial-resistant and potentially virulent *Campylobacter* isolates from poultry meat products in Southern Brazil. **LWT**, v. 149, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.111831>.

WURZLER, Gleicielle Tozzi et al. Chemical speciation of naphthenic acids in Brazilian crude oils by advanced analytical techniques. **Energy & Fuels**, v. 36, p. 9022-9035, Jul. 2022. <https://doi.org/10.1021/acs.energyfuels.2c01145>.

XIA, Bing et al. Non-target screening of veterinary drugs using tandem mass spectrometry on SmartMass. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, v. 24, p. 789-793, Mar. 2013. <http://doi.org/10.1007/s13361-013-0578-0>.

XING, Lujuan et al. Meat protein based bioactive peptides and their potential functional activity: a review. **Food Science + Technology**, v. 54, n. 6, p. 1956-1966, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1111/ijfs.14132>.

XIONG, Wenguang; SUN, Yongxue; ZENG, Zhenling. Antimicrobial use and antimicrobial resistance in food animals. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, p. 18377-18384, May 2018. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-1852-2>.

XU, Chunquan et al. *In vitro* activity of imipenem-relebactam alone and in combination with fosfomycin against carbapenem-resistant gram-negative pathogens. **Diagnostic Microbiology and Infectious Disease**, v. 103, n. 3, Jul. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115712>.

XU, Linnan et al. Recent advances in applications of nanomaterials for sample preparation. **Talanta**, v. 146, p. 714-726, Jan. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2015.06.036>.

XU, Xiaoqing et al. The “steric-like” inhibitory effect and mechanism of doxycycline on florfenicol metabolism: Interaction risk. **Food and Chemical Toxicology**, v. 169, Nov. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2022.113431>.

XU, Xing et al. Determination of methenamine residues in edible animal tissues by HPLC–MS/MS using a modified QuEChERS method: Validation and pilot survey in actual samples. **Food Control**, v. 61, p. 99-104, Mar. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2015.09.030>.

XU, Xu et al. Development of a modified QuEChERS method based on magnetic multiwalled carbon nanotubes for the simultaneous determination of veterinary drugs, pesticides and mycotoxins in eggs by UPLC-MS/MS. **Food Chemistry**, v. 276, p. 419-426, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.051>.

YALE assigned Nobel Prize winner's patent. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, Apr. 2005. <https://doi.org/10.1038/nrd1709>.

YANG, Guiling et al. Imidacloprid disturbed the gut barrier function and interfered with bile acids metabolism in mice. **Environmental Pollution**, v. 266, Pt. 1, Nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115290>.

YANG, Shengzhi et al. Presence of heavy metal resistance genes in Escherichia coli and Salmonella isolates and analysis of resistance gene structure in E. coli E308. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 21, p. 420-426, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.01.009>.

YANG, Yujue et al. Data acquisition methods for non-targeted screening in environmental analysis. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v.160, Mar. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.116966>.

YOPASÁ-ARENAS, Alejandro; FOSTIER, Anne Hélène. Exposure of Brazilian soil and groundwater to pollution by coccidiostats and antimicrobial agents used as growth promoters. **Science of the Total Environment**, v. 644, p. 112-121, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.06.338>.

YOSAEE, Somaye et al. Zinc in depression: from development to treatment: a comparative / dose response meta-analysis of observational and randomized controlled trials. **General Hospital Psychiatry**, v. 74, p. 110-117, Jan./Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.08.001>.

YOU, Youwen et al. Use of high resolution/accurate mass full scan/data-dependent acquisition for targeted/non-targeted screening in equine doping control. **Analytical Methods**, n. 13, p. 1565-1575, 2021. <https://doi.org/10.1039/D0AY02297G>.

YU Zhigang et al. Artificial sweeteners stimulate horizontal transfer of extracellular antibiotic resistance genes through natural transformation. **The ISME Journal**, v. 16, p. 543-554, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-01095-6>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41396-021-01095-6>. Acesso em: fev. 2023.

YU, Qiaoling et al. Metagenomics reveals the response of antibiotic resistance genes to elevated temperature in the Yellow River. **The Science of the Total Environment**, v. 859, pt. 2, Feb. 2023. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.160324>.

YU, Yun et al. Intravenous polymyxins: revival with puzzle. **Bioscience Trends**, v. 11, n. 4, p. 370-382, 2017. <http://doi.org/10.5582/bst.2017.01188>.

YU, Zhigang et al. Nonnutritive sweeteners can promote the dissemination of antibiotic resistance through conjugative gene transfer. **The ISME Journal**, v. 15, p. 2117–2130, Jul. 2021. <https://doi.org/10.1038/s41396-021-00909-x>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41396-021-00909-x.pdf>. Acesso em: fev. 2023.

ZELENY, Reinhard et al. Developing new reference materials for effective veterinary drug-residue testing in food-producing animals. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 25, n. 9, p. 927-936, Oct. 2006. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2006.04.011>.

ZHAI, Yin et al. Drugging evolution of antibiotic resistance at a regulatory network hub. **Sciences Advances**, v. 9, n. 25, p. 1-10, Jun. 2023. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg0188>.

ZHANEL, George G. et al. Ceftolozane/tazobactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination with activity against multidrug-resistant gram-negative bacilli. **Drugs**, v. 74, n. 1, p. 31-51, Jan. 2014. <http://doi.org/10.1007/s40265-013-0168-2>.

ZHANG, Chenyu et al. The application of the QuEChERS methodology in the determination of antibiotics in food: a review. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 118, p. 517-537, Sept. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.06.012>.

ZHANG, Huifeng et al. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 114, n. 1, p. 175-184, July 2021. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab028>. Disponível em: <https://academic.oup.com/ajcn/article/114/1/175/6178922?login=false>. Acesso em: abr. 2022.

ZHANG, Jialing et al. Clinical translation and evaluation of a handheld and biocompatible mass spectrometry probe for surgical use. **Clinical Chemistry**, v. 67, n. 9, p. 1271-1280, Sept. 2021. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvab098>.

ZHANG, Jialing et al. Mass spectrometry imaging enables discrimination of renal oncocytoma from renal cell cancer subtypes and normal kidney tissues. **Cancer Research**, v. 80, n. 4, p. 689-698, Feb. 2020. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2522>.

ZHANG, Jingjie; YU, Yonghui; WANG, Jing. Protein nutritional support: the classical and potential new mechanisms in the prevention and therapy of sarcopenia. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, p. 4098-4108, 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c00688>.

ZHANG, Jinsong et al. Selenium and selenoproteins in viral infection with potential relevance to COVID-19. **Redox Biology**, v. 37, p. 1-13, Oct. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101715>.

ZHANG, Meijuan et al. Sensitive untargeted screening of nerve agents and their degradation products using liquid chromatography–high resolution mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 92, n. 15, p. 10578-10587, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01508>.

ZHANG, Wangang et al. Improving functional value of meat products. **Meat Science**, v. 86, n. 1, p. 15-31, Sept. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2010.04.018>.

ZHANG, Yanxia et al. A multi-class, multi-residue method for detection of veterinary drugs in multiple meat using a pass-through cleanup SPE technique and UPLC-MS/MS analysis. **Food Analytical Methods**, v. 11, p. 2865-2884, Oct. 2018. <http://doi.org/10.1007/s12161-018-1244-8>.

ZHANG, Yaqian et al. Multi-class, multi-residue analysis of trace veterinary drugs in milk by rapid screening and quantification using ultra-performance liquid chromatography–quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 12, p. 8433-8444, Dec. 2015. <https://doi.org/10.3168/jds.2015-9826>.

ZHANG, Yizhe et al. Efficient multiresidue determination method for 168 pharmaceuticals and metabolites: Optimization and application to raw wastewater, wastewater effluent, and surface water in Beijing, China. **Environmental Pollution**, v. 261, Jun. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114113>.

ZHAO, Fang-Jie et al. Effects of soil compaction and irrigation on the concentrations of selenium and arsenic in wheat grains. **Science of the Total Environment**, v. 372, n. 2-3, p. 433-439, Jan. 2007. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.09.028>.

ZHAO, Fei et al. Development of a simple multi-residue determination method of 80 veterinary drugs in *Oplegnathus punctatus* by liquid chromatography coupled to quadrupole Orbitrap mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 1065-1066, p. 20-28, Oct. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.09.013>.

ZHAO, Limian et al. Multi-class multi-residue analysis of veterinary drugs in meat using enhanced matrix removal lipid cleanup and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1549, p. 36-41, May 2018. <http://doi.org/10.1016/j.chroma.2018.03.033>.

ZHAO, Wentao et al. Screening and analysis of multiclass veterinary drug residues in animal source foods using UPLC-Q-exactive orbitrap/MS. **Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology**, v. 107, p. 228-238, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1007/s00128-021-03273-w>.

ZHI, Suli et al. Determination of 38 antibiotics in raw and treated wastewater from swine farms using liquid chromatography-mass spectrometry. **Journal of Separation Science**, v. 45, n. 9, p. 1525-1537, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1002/jssc.202100845>.

ZHOU, Jian et al. Optimization for quick, easy, cheap, effective, rugged and safe extraction of mycotoxins and veterinary drugs by response surface methodology for application to egg and milk. **Journal of Chromatography A**, v. 1532, p. 20-29, Jan. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2017.11.050>.

ZHOU, Weie et al. Simultaneous determination of 16 macrolide antibiotics and 4 metabolites in milk by using Quick, Easy, Cheap, Effective, Rugged, and Safe extraction (QuEChERS) and high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry. **Journal of Chromatography B**, v. 1061, p. 411-430, Sep. 2017. <http://doi.org/10.1016/j.jchromb.2017.07.046>.

ZHU, Chunyan et al. Suspect screening and untargeted analysis of veterinary drugs in food by LC-HRMS: Application of background exclusion-dependent acquisition for

retrospective analysis of unknown xenobiotics. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 210, Feb. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2022.114583>.

ZHU, Linyan et al. Electrochemical oxidation of fluoroquinolone antibiotics: Mechanism, residual antibacterial activity and toxicity change. **Water Research**, v. 102, p. 52-62, Oct. 2016. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2016.06.005>.

ZINC deficiency in man. **The Lancet**, v. 301, n. 7798, p. 299-300, 1973. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(73\)91544-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(73)91544-4).

ZINSSTAG, J. et al. From “one medicine” to “one health” and systemic approaches to health and well-being. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 101, n. 3-4, p. 148-156, Sept. 2011. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2010.07.003>.

ZUBAREV, Roman A.; MAKAROV, Alexander. Orbitrap mass spectrometry. **Analytical Chemistry**, v. 85, n. 11, p. 5288-5296, Apr. 2013. <https://doi.org/10.1021/ac4001223>.

APÊNDICE

Tabela 10 – Concentração da solução padrão estoque, limite máximo de resíduos (LMR) e limite mínimo de desempenho requerido (LMDR) em músculo bovino

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Antimicrobianos/Aminoglicosídeos				
Amicacina	Água	512,6	500 ^a	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Apramicina	Água	486,8	1000	
Dihidroestreptomicina	Água	499,2	600	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Espectinomicina	Água	511,3	500	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Estreptomicina	Água	504,1	500	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Gentamicina (C ₁ , C _{1a} , C ₂ -C _{2a})	Água	510,8	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Higromicina B	Água	489,8	500 ^a	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Kanamicina A	Água	505,4	100	

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Neomicina B	Água	494,2	500	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos/Anfenicóis				
Tobramicina	Água	200,0	500 ^a	
Cloranfenicol	Metanol	100,2	0.30	BRASIL, 2019
Florfenicol	Metanol	100,0	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Tianfenicol	Metanol	100,3	50	EUROPEAN COMMISSION, 2010
Antimicrobianos/Beta-lactâmicos				
Amoxicilina	Água	195,3	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Ampicilina	Água	194,7	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Cefalexina	Água	297,8	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Cefalônio	DMSO (sonicado)	194,8	10	THE JAPAN FOOD CHEMICAL

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				RESEARCH FOUNDATION, 2022
Cefapirina	Acetonitrila/Água 75:25 (v/v)	199,8	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Cefazolina	Água	200,7	50	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Cefoperazona	Acetonitrila/Água 75:25 (v/v)	79,7	50 ^a	
Cefquinoma	12.5 % DMSO/ Metanol	167,1	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Cloxacilina	Água	320,9	300	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Dicloxacilina	Água	338,3	300	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Nafcilina	Água	347,9	300	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque (µg mL ⁻¹)	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	Referência
Oxacilina	Água	516,4	300	EUROPEAN COMMISSION, 2010
Penicilina G	Água	196,9	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Penicilina V	Água	203,5	25 ^{b,c}	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos/Lincosamidas				
Clindamicina	Metanol	474,2	50 ^a	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Lincomicina	Metanol	491,0	100	
Antimicrobianos/Macrolídeos				
Azitromicina	Água	101,2	50	BRASIL, 2019
Eritromicina A	Metanol	472,8	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Espiramicina I	Metanol	497,7	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Tilmicosina	Metanol	500,4	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				SANITÁRIA, 2022
Tilosina A	Metanol	496,8	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos/Quinolonas-Fluoroquinolonas				
Ácido Nalidíxico	NaOH 1 mol L ⁻¹ / Metanol	1001,8	20	BRASIL, 2019
Ácido Oxolínico	NaOH 1 mol L ⁻¹ / Metanol	125,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Ciprofloxacina	NaOH 1 mol L ⁻¹ / Metanol	300,9	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Danofloxacina	Acetona/Metanol	995,0	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Difloxacino	Acetona/Metanol	999,0	400	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Enrofloxacina	Acetona/Metanol	1004,9	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Flumequina	NaOH 1 mol L ⁻¹ / Metanol	204,0	500	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Norfloxacina	Acetona/Metanol	1005,0	20	BRASIL, 2019
Sarafloxacina	Acetona/Metanol	220,1	10 ^d	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos/Sulfonamidas				
Sulfacloropiridazina	Metanol	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfadiazina	Metanol	500,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfadimetoxina	Metanol	250,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfadoxina	Metanol	250,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfisoxazol/Sulfafurazol	Metanol	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				SANITÁRIA, 2022
Sulfamerazina	Metanol	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfametazina/Sulfadimidina	Metanol	250,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfatiazol	Metanol	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfametoxazol	Metanol	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfaquinoxalina	Acetona/Metanol	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos/Tetraciclina				
Clortetraciclina	Metanol	511,7	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Doxiciclina	Metanol	463,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				SANITÁRIA, 2022
Oxitetraciclina	Metanol	498,7	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Tetraciclina	Metanol	515,8	200	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos/Outras				
Bromexina	Metanol	490,3	10	
Dapsona	Metanol	393,6	10	
Rifampicina	Metanol	367,7	10	
Tiamulina	Metanol	171,3	100 ^{c,d}	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos Prospecção/Quinolonas- Fluoroquinolonas				
Marbofloxacina	NaOH 1 mol L ⁻¹ / Metanol	100,0	150	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos Prospecção/Macrolídeos				
Josamicina/Leucomicina A ₃	Metanol	202,3	100 ^a	
Leucomicina/Leucomicina A ₅	Metanol	100,3	100 ^a	
Tildipirosina	Metanol	446,3	400	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Tulatromicina A	Metanol	270,6	300	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos Prospecção/ Sulfonamidas Ftalilsulfatiazol	Metanol	251,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfacetamida/N-Sulfanilacetamida	Metanol	250,2	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sulfametoxipiridazina	Metanol	250,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antimicrobianos Prospecção/Outras Diminazeno	Metanol	218,5	500	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Fosfomicina	Água	184,3	500	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Isoniazida	6 % DMSO em metanol	640,6	10	

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Novobiocina	Metanol	287,1	1000	US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2022
Rifaximina	Metanol/Água 50:50 (v/v)	282,9	10	
Aditivos Melhoradores de Desempenho				
Ácido dicloroisoevernínico	Metanol	1000,0	800	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Halquinol	12.5 % DMSO em metanol	102,6	40 ^c	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Virginiamicina M ₁	Metanol	100,9	100	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Anticoccidianos				
Amprólio	Metanol	1000,0	500	US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2022
Clopidol	Metanol	1000,0	200	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Diaveridina	Metanol	1000,0	50 ^b	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Decoquinato	Metanol	1000,0	1000	US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2022
Diclazuril	DMSO	1000,0	50	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Etopobato	Metanol	1000,0	500 ^b	US FOOD & DRUG ADMINISTRATION, 2022
Lasalocida A	Acetonitrila	1000,0	10	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Maduramicina	Metanol	100,6	30 ^b	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Monensina A	Metanol	101,9	10	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Narasina A	Metanol	1000,0	15	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
4,4'-Dinitrocarbanilida – DNC	DMSO	1000,0	4000 ^d	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				SANITÁRIA, 2022
Robenidina	Metanol	1000,0	200 ^d	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Salinomicina	DMSO	1000,0	20	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Toltrazuril	DMSO	1000,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Trimetoprim	Metanol	1000,0	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Anti-inflamatórios/Esteroidais				
Prednisolona	Metanol	270,2	4	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Prednisona	Metanol	276,4	4	
Anti-inflamatórios Prospecção Esteroidais				
Acetato de Isoflupredona/9-Fluoroprednisolona	Metanol	169,3	10	
Flumetasona	Metanol	352,8	10	
Anti-inflamatórios/Não-Esteroidais				
Ácido Mefenâmico	Metanol	203,3	20	BRASIL, 2019

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Ácido Tolfenâmico	Acetonitrila	184,5	50	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Carprofeno	6 % DMSO em metanol	201,6	500	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Cetoprofeno	Acetonitrila	180,5	50	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Diclofenaco	6 % DMSO em metanol	204,0	5	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Flunixinina	Metanol	99,2	20	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Indometacina	Metanol	177,5	20	BRASIL, 2019
Meloxicam	12,5 % DMSO em metanol	192,0	20	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Naproxeno	6 % DMSO em metanol	162,2	20	BRASIL, 2019
Nimesulida	Metanol	205,0	20	BRASIL, 2019

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
Piroxicam	DMSO	100,8	20	BRASIL, 2019
Propifenazona	Metanol	193,4	20	BRASIL, 2019
Antiparasitários/Avermectinas				
Avermectina B _{1a} /Abamectina B _{1a}	Metanol	113,1	20	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Doramectina	Metanol	109,4	10	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Enamectina B _{1a}	Metanol	151,1	2	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Eprinomectina B _{1a}	Metanol	89,8	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Ivermectina B _{1a} /22,23-Dihidro-avermectina B ₁	Metanol	93,2	30	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Moxidectina	Metanol	88,6	20	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				SANITÁRIA, 2022
Antiparasitários/Benzimidazóis				
Albendazol	12,5 % DMSO em acetonitrila	205,5	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Albendazol sulfona	12,5 % DMSO em metanol	216,4	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Albendazol sulfóxido	12,5 % DMSO em metanol	147,6	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Closantel	Acetonitrila	210,1	1000	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Febantel	Acetonitrila	254,4	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Fenbendazole	12,5 % DMSO em acetonitrila	221,0	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Fenbendazole sulfona	12,5 % DMSO em acetonitrila	181,4	100	AGÊNCIA NACIONAL DE

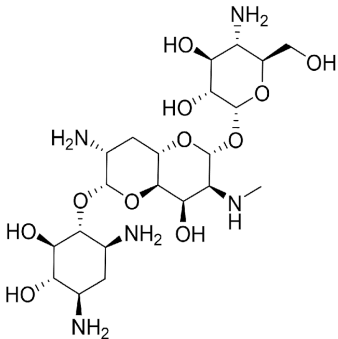
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Flubendazol	12,5 % DMSO em acetonitrila	213,7	20	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
2-Aminoflubendazol	12,5 % DMSO em acetonitrila	134,7	20	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATION, 2022
Levamisol	Acetonitrila/DMSO/ Metanol	217,0	10	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Mebendazol	Acetonitrila	204,3	20	PARKER, 2019
Oxibendazol	Metanol	103,2	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Oxifendazole	Acetonitrila/DMSO	211,1	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Tiabendazol	Acetonitrila	164,8	100	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022

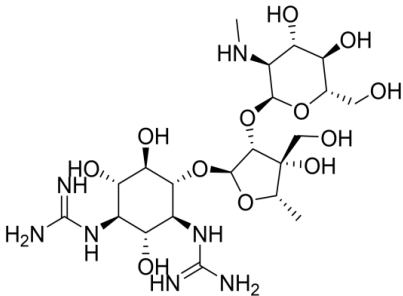
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque (µg mL ⁻¹)	LMR em músculo bovino (µg Kg ⁻¹)	Referência
Triclabendazol	Acetonitrila	404,5	250	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Antiparasitários/Fenilpirazóis				
Fipronil	Metanol	134,9	500	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATIO N, 2022
Fipronil sulfona	Metanol	87,2	500	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATIO N, 2022
Antiparasitários/Nitroimidazóis				
Dimetridazol	Acetonitrila/DMSO	225,6	10	BRASIL, 2019
Dimetridazol hidróxido/HMMNI	Acetonitrila	203,3	10	
Ipronidazol	Acetonitrila	203,3	3	
Ipronidazol hidróxido	Acetonitrila	94,1	3	BRASIL, 2019
Metronidazol	Acetonitrila/DMSO	246,5	10	
Metronidazol hidróxido	Acetonitrila/DMSO	220,7	10	
Ronidazol	Acetonitrila/DMSO	203,8	10	
Antiparasitários/ Isoquinolina-pirazina				
Praziquantel	Metanol	240,5	300	THE JAPAN FOOD CHEMICAL RESEARCH FOUNDATIO N, 2022
Betagonistas				
Cimaterol	Metanol	100,2	10	AGÊNCIA NACIONAL
Clenbuterol	Metanol	1000,0	0.2	

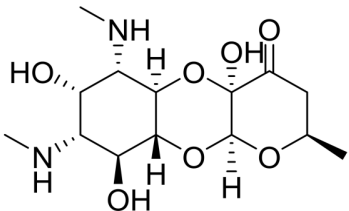
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Ractopamina	Metanol	100,1	10	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Salbutamol	Metanol	1000,0	10	
Zilpaterol	Metanol	100,8	0.5	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Sedativos				
Acepromazina	Metanol	101,1	10	
Azaperol	Metanol	101,4	60 ^c	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Azapersona	Metanol	102,7	60 ^c	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Carazolol	Metanol	101,2	5	AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2022
Clorpromazina	Metanol	211,5	10	
Sedativos Prospecção				
Xilazina	Metanol	100,2	20	THE JAPAN FOOD CHEMICAL

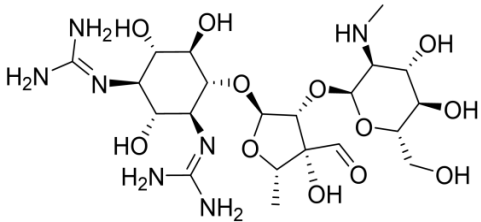
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Solvente usado	Concentração da solução estoque ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	LMR em músculo bovino ($\mu\text{g Kg}^{-1}$)	Referência
				RESEARCH FOUNDATION, 2022
Corantes				
Cristal Violeta/Violeta de Metila/ Violeta Genciana	Acetonitrila	98,9	10	
Leuco Cristal Violeta	Acetonitrila	290,8	10	
Verde Malaquita	Acetonitrila	140,7	10	
Leuco Verde Malaquita	Acetonitrila	113,9	10	

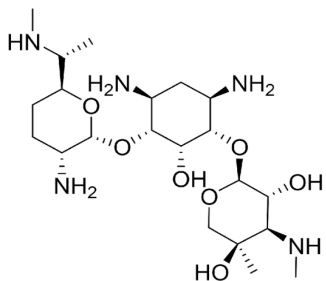
^a Classe - Substância farmacologicamente ativa; ^b Músculo de frango; ^c Músculo de porco; ^d Frango de corte, Abreviaturas: $\mu\text{g/mL}$: micrograma por mililitro; $\mu\text{g Kg}^{-1}$: micrograma por quilograma; DMSO: dimetilsulfóxido.

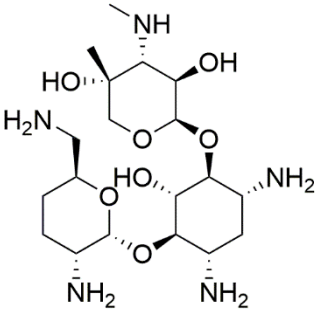
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Apramicina</i> Número de registro CAS: 37321-09-8 ChemSpider ID: 2339128 PubChem CID: 3081545 	Fórmula molecular: C₂₁H₄₁N₅O₁₁ Massa monoisotópica (Da): 539,2797 pKa ácido mais forte: 12,23 pKa básico mais forte: 9,05 Log P: -6,508 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): 1,526 (alta)	[M+H] ⁺	540,2875; 270,6474	378,1841; 344,1816; 217,1183; 523,2610; 163,1077		[M+2H] ²⁺ 217,1183; 163,1077
<i>Dihidroestreptomicina</i>	Fórmula molecular: C₂₁H₄₁N₇O₁₂	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ;	584,2886; 582,2740;	263,1462; 221,1244;	407,1898; 261,1319;	[M+2H] ²⁺ 263,1462;

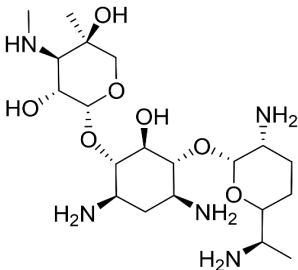
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 128-46-1	Massa monoisotópica (Da): 583,2808	[M+2H] ²⁺	292,6479	176,0917; 186,0873; 409,2041	234,0986; 243,1214; 219,1101	176,0917; 158,0812; 110,0600; 409,2041
ChemSpider ID: 388489	pKa ácido mais forte: 11,91					
PubChem CID: 439369	pKa básico mais forte: 10,91					
	Log P: -7,35					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,185 (alta)					
<i>Espectinomicina</i>	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₂₄ N ₂ O ₇	[M+H] ⁺ ; [M+H ₃ O] ⁺	333,1656; 352,1840	98,0600; 94,0651;		[M+H ₃ O] ⁺ 351,1762;

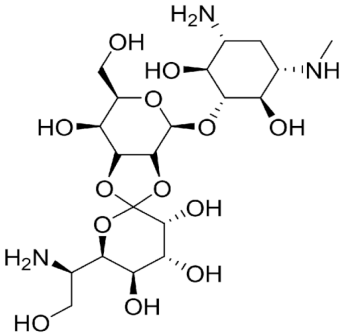
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 1695-77-8				207,1339		207,1339;
ChemSpider ID: -	Massa monoisotópica (Da): 332,1578			140,0706;		140,0706;
PubChem CID: 15541	pKa ácido mais forte: 8,98			110,0600		189,1234;
	pKa básico mais forte: 8,38					116,0706
	Log P: -2,076					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,846 (alta)					
<i>Estreptomicina</i>	Fórmula molecular: C ₂₁ H ₃₉ N ₇ O ₁₂	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ;	582,2730; 580,2584;	263,1462; 407,1885;	261,1319; 381,1742;	[M+2H] ²⁺ 263,1462;

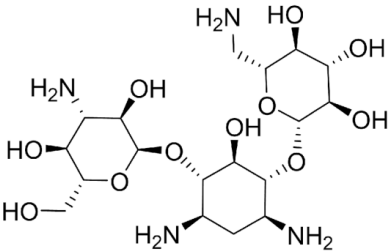
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 57-92-1	Massa monoisotópica (Da): 581,2651	[M+2H] ²⁺ ; [M+H ₂ O+H] ⁺ ; [M+H ₂ O+2H] ²⁺	291,6401; 600,2835; 300,6454	540,2511; 176,0917; 246,1197	318,1197; 219,1101; 119,0352	176,0917; 158,0812; 110,0600
ChemSpider ID: 18508	pKa ácido mais forte: 11,16					[M+H ₂ O+H] ⁺ 101,0597; 263,1462; 176,0917
PubChem CID: 19649	pKa básico mais forte: 10,73					
	Log P: -7,192					[M+H ₂ O+2H] ²⁺ 101,0597; 263,1462; 176,0917
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,378 (alta)					
<i>Gentamicina (Gentamicina C₁)</i>	Fórmula molecular: C ₂₁ H ₄₃ N ₅ O ₇	[M+H] ⁺ ; [M+2H] ²⁺	478,3235; 239,6654	160,0968; 322,1973;		[M+2H] ²⁺ 160,0968;

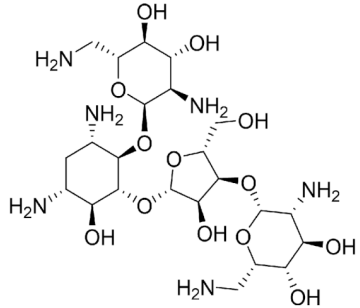
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 25876-10-2 ChemSpider ID: 65328 PubChem CID: 72395 	Massa monoisotópica (Da): 477,3157 pKa ácido mais forte: 12,55 pKa básico mais forte: 10,03 Log P: -3,137 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,419 (alta)			157,1335		322,1973
<i>Gentamicina (Gentamicina C_{1a})</i>	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₃₉ N ₅ O ₇	[M+2H] ²⁺	225,6498			[M+2H] ²⁺ 129,1022;

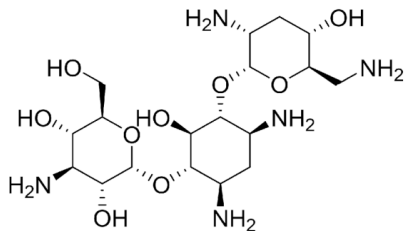
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
Número de registro CAS: 26098-04-4 ChemSpider ID: 65329 PubChem CID: 72396 	Massa monoisotópica (Da): 449,2844 pKa ácido mais forte: 12,55 pKa básico mais forte: 9,66 Log P: -3,986 Solubilidade intrínseca (mg mL^{-1}): -0,335 (alta)					322,1973
<i>Gentamicina (Gentamicina C₂-C_{2a})</i>	Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7$	$[M+H]^+$; $[M+2H]^{2+}$	464,3079; 232,6576	160,0968; 163,1077;		$[M+2H]^{2+}$ 160,0968;

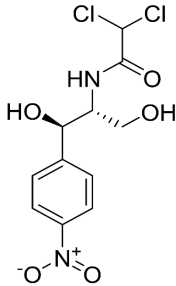
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 25876-11-3 ChemSpider ID: 65330 PubChem CID: 72397 	Massa monoisotópica (Da): 463,3001 pKa ácido mais forte: 12,55 pKa básico mais forte: 9,87 Log P: -3,57 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,638 (alta)			322,1973		163,1077
<i>Higromicina (Higromicina B)</i>	Fórmula molecular: C ₂₀ H ₃₇ N ₃ O ₁₃	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+2H] ²⁺	528,2399; 526,2254; 264,6236	352,1238; 177,1234; 257,0656;	206,0659; 319,1500; 188,0553;	[M+2H] ²⁺ 177,1234; 159,1128;
Número de registro CAS:						

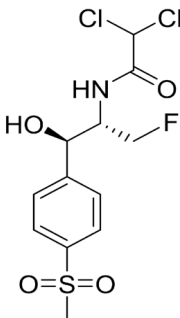
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
31282-04-9 ChemSpider ID: 28634700 PubChem CID: 56928061 	Massa monoisotópica (Da): 527,2321 pKa ácido mais forte: 11,4 pKa básico mais forte: 9,4 Log P: -6,372 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,323 (alta)			150,0761; 303,1551	368,1187	132,0655; 190,0710
<i>Kanamicina (Kanamicina A)</i>	Fórmula molecular: C ₁₈ H ₃₆ N ₄ O ₁₁	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺	485,2453; 483,2308; 507,2273	163,1077; 84,0444; 68,0495;	322,1622; 354,0694	[M+Na] ⁺ 346,1582; 163,1077;
Número de registro CAS:						

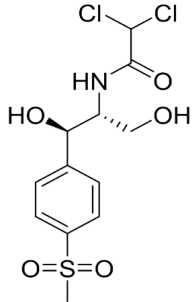
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
59-01-8 ChemSpider ID: 388665 PubChem CID: 6032 	Massa monoisotópica (Da): 484,2375 pKa ácido mais forte: 12,05 pKa básico mais forte: 9,34 Log P: -7,061 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): 0,24 (alta)			102,0550; 324,1756		249,0921; 263,2345
Neomicina (Neomicina B)	Fórmula molecular: C ₂₃ H ₄₆ N ₆ O ₁₃	[M+H] ⁺ ; [M+2H] ²⁺	615,3196; 308,1634	455,2348; 323,1925; 161,0921;		[M+2H] ²⁺ 161,0921; 114,0550;
Número de registro CAS:						

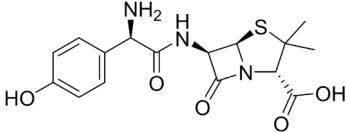
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
119-04-0 ChemSpider ID: 8075 PubChem CID: 8378 	Massa monoisotópica (Da): 614,3117 pKa ácido mais forte: 12,15 pKa básico mais forte: 9,3 Log P: - Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): 0,525 (alta)			203,1026		163,1077; 125,0709; 455,2348
<i>Tobramicina</i> Número de registro CAS: 32986-56-4	Fórmula molecular: C ₁₈ H ₃₇ N ₅ O ₉	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	468,2664; 466,2519	324,1765; 163,1077; 145,0972; 205,1182	305,1833; 234,0986; 304,1517; 178,0723;	

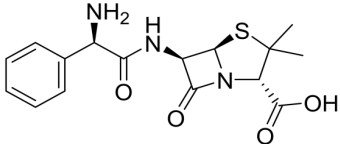
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 33377 PubChem CID: 36294 	Massa monoisotópica (Da): 467,2586 pKa ácido mais forte: 12,53 pKa básico mais forte: 9,42 Log P: -6,478 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,023 (alta)				287,1238	
Antimicrobianos/Anfenicóis <i>Cloranfenicol</i>	Fórmula molecular: C ₁₁ H ₁₂ Cl ₂ N ₂ O ₅	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	323,0196; 321,0051	274,9985; 165,0659;	152,0353; 321,0051;	

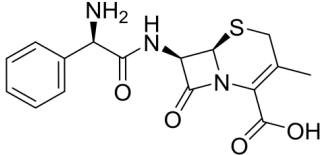
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
Número de registro CAS: 56-75-7 ChemSpider ID: 5744 PubChem CID: 5959 	Massa monoisotópica (Da): 322,0118 pKa ácido mais forte: 10,79 pKa básico mais forte: - Log P: 0,879 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,903 (alta)			82,9450; 151,0628; 305,0090	121,0293; 151,0274; 257,0335	
<i>Florfenicol</i> Número de registro CAS: 73231-34-2	Fórmula molecular: C₁₂H₁₄Cl₂FNO₄S	$[M+H]^+$; $[M-H]^-$	358,0077; 355,9932	103,0542; 319,9907; 241,0053; 210,0582;	185,0278; 335,9870; 119,0499; 78,9854;	

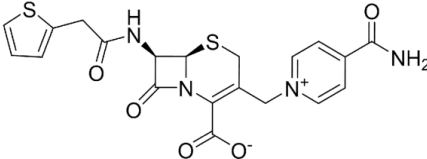
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 102776 PubChem CID: 114811 	Massa monoisotópica (Da): 356,9999 pKa ácido mais forte: 10,68 pKa básico mais forte: - Log P: 0,67 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,955 (High)			206,0366	121,0286	
<i>Tianfenicol</i> Número de registro CAS: 15318-45-3	Fórmula molecular: C ₁₂ H ₁₅ Cl ₂ NO ₅ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	356,0121; 353,9975	307,9909; 241,0056; 229,0056; 119,0729;	353,9975; 185,0278; 78,9859; 121,0296;	

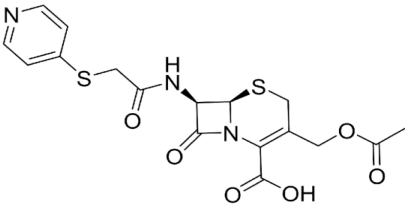
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 25315 PubChem CID: 27200 	Massa monoisotópica (Da): 355,0043 pKa ácido mais forte: 10,95 pKa básico mais forte: - Log P: -0,221 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,266 (alta)			82,9450	119,0504	
Antimicrobianos/Beta-lactâmicos						
<i>Amoxicilina</i>	Fórmula molecular: C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	366,1118; 364,0973	349,0853; 211,0711;	223,0547; 206,0281;	

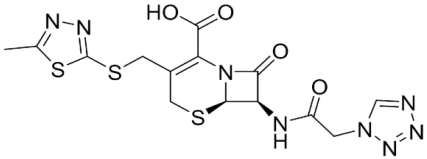
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 26787-78-0 ChemSpider ID: 31006 PubChem CID: 33613 	Massa monoisotópica (Da): 365,1040 pKa ácido mais forte: 3,23 pKa básico mais forte: 7,22 Log P: -2,308 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,35 (moderada)			86,0059; 107,0491; 114,0007	83,0251; 133,0295; 123,0451	
<i>Ampicilina</i>	Fórmula molecular: C ₁₆ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	350,1169; 348,1024	106,0651; 160,0427; 89,0389;	207,0598; 348,1023; 74,0070;	
Número de registro CAS:						

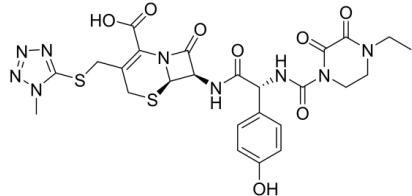
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
69-53-4 ChemSpider ID: 6013 PubChem CID: 6249 	Massa monoisotópica (Da): 349,1091 pKa ácido mais forte: 3,24 pKa básico mais forte: 7,23 Log P: -2,005 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,789 (baixa)			79,0542; 95,0491	99,9863; 304,1125	
<i>Cefalexina</i>	Fórmula molecular: C ₁₆ H ₁₇ N ₃ O ₄ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ;	348,1013; 346,0867;	68,0495; 160,0426;	233,0390; 70,9835;	[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 191,0815;
Número de registro CAS: 15686-71-2		[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ ; [M+H+CH ₃ OH] ⁺	322,1220; 380,1275	158,0270; 106,0651	268,1092; 173,0720;	184,9777; 106,0651;

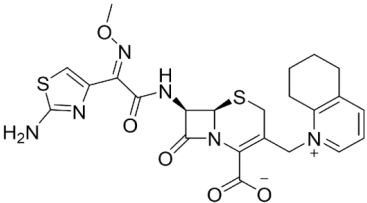
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 25541	Massa monoisotópica (Da): 347,0934				107,0615	220,0791; 209,0743
PubChem CID: 27447	pKa ácido mais forte: 3,45					[M+H+CH ₃ OH] ⁺ 106,0651; 174,0550; 151,0866; 198,0219
	pKa básico mais forte: 7,23					
	Log P: -2,141					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,959 (Moderada)					
<i>Cefalônio</i>	Fórmula molecular: C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O ₅ S ₂	[M+H] ⁺ ; [(M+H ₂ CO)+H] ⁺	459,0791; 433,0999	337,0311; 152,0165; 97,0106;		[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 119,0855; 337,0311;
Número de registro CAS:						

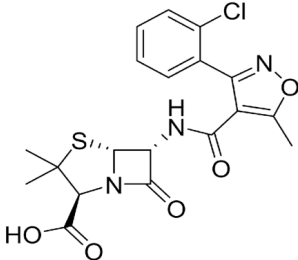
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
5575-21-3 ChemSpider ID: 20438 PubChem CID: 21743 	Massa monoisotópica (Da): 458,0713 pKa ácido mais forte: 3,09 pKa básico mais forte: -0,86 Log P: -4,243 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -			80,0495; 108,0682		311,0512; 228,0325; 209,0379
Cefapirina Número de registro CAS: 21593-23-7	Fórmula molecular: C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₆ S ₂	[M+H] ⁺	424,0632	292,0573; 181,0431; 152,0166; 141,0482;		

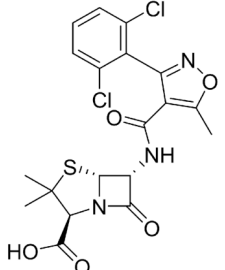
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: -	Massa monoisotópica (Da): 423,0553			112,0216		
PubChem CID: 30699	pKa ácido mais forte: 3,54					
	pKa básico mais forte: 5					
	Log P: -2,001					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,723 (alta)					
<i>Cefazolina</i>	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₄ N ₈ O ₄ S ₃	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	455,0373; 453,0227	156,0112; 80,0495; 323,0557;	167,0285; 69,0207; 251,0131;	
Número de registro CAS:						

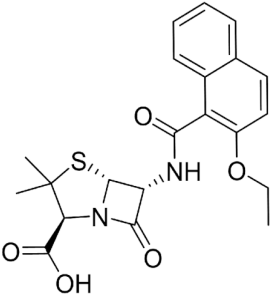
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
25953-19-9 ChemSpider ID: 30723 PubChem CID: 33255 	Massa monoisotópica (Da): 454,0295 pKa ácido mais forte: 3,03 pKa básico mais forte: 0,26 Log P: -1,519 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,131 (Moderada)			112,0215; 97,0106	130,9743; 207,0233	
Cefoperazona Número de registro CAS:	Fórmula molecular: C ₂₅ H ₂₇ N ₉ O ₈ S ₂	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	646,1497; 644,1351	530,1340; 115,0502; 186,0874;	115,0083; 117,0345; 71,9788;	

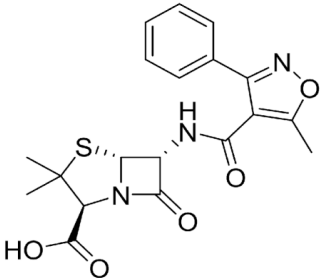
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
62893-19-0 ChemSpider ID: 40206 PubChem CID: 44187 	Massa monoisotópica (Da): 645,1419 pKa ácido mais forte: 3,38 pKa básico mais forte: -1,98 Log P: -0,9 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -5,213 (baixa)			156,0114; 143,0815	144,0454; 89,0397	
Cefquinoma	Fórmula molecular: C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₅ S ₂	[M+H] ⁺ ; [M+2H] ²⁺ ; [(M+H ₂ CO)+H] ⁺	529,1322; 265,0698; 503,1530	125,0056; 324,0579; 167,0272;		[M+2H] ²⁺ 134,0964; 199,1230;

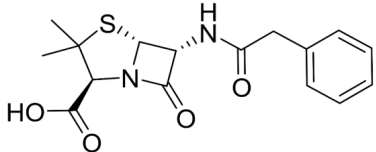
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
84957-30-2 ChemSpider ID: 16736863 PubChem CID: 5464355 	Massa monoisotópica (Da): 528,1244 pKa ácido mais forte: 2,85 pKa básico mais forte: 3,61 Log P: -3,531 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -			156,0224; 134,0964		167,0274; 125,0056 [(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 201,0441; 134,0964; 241,0390; 370,0631; 126,0120
<i>Cloxacilina</i>	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₁₈ ClN ₃ O ₅ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺ ;	436,0729; 434,0583; 458,0548;	122,9996; 87,0263; 178,0052;	293,0157; 74,9910; 65,9986;	[M+Na] ⁺ 182,0241; 299,0189;
Número de registro CAS:						

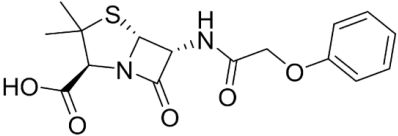
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
61-72-3 ChemSpider ID: 5873 PubChem CID: 6098 	Massa monoisotópica (Da): 435,0650 pKa ácido mais forte: 3,75 pKa básico mais forte: -0,42 Log P: 2,302 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -6,259 (baixa)	[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ ; [M+H+CH ₃ OH] ⁺	410,0936; 468,0991	160,0425; 114,0371	83,0139; 257,0391	282,0397; 278,0448; 271,0240 [(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 174,0583; 128,0528; 364,0881; 100,0393; 220,0160 [M+H+CH ₃ OH] ⁺ 160,0427; 309,0632; 436,0728; 232,0636
<i>Dicloxacilina</i>	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₁₇ Cl ₂ N ₃ O ₅ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺ ;	470,0339; 468,0193; 492,0158	160,0427; 114,0372; 87,0263;	326,9767; 291,0000; 83,0140;	[M+Na] ⁺ 332,9794; 182,0243;

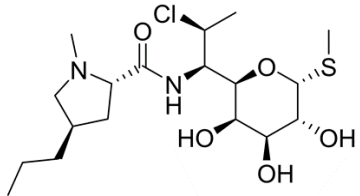
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
3116-76-5 ChemSpider ID: 17358 PubChem CID: 18381 	Massa monoisotópica (Da): 469,0261 pKa ácido mais forte: 3,75 pKa básico mais forte: -0,71 Log P: 2,906 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -6,893 (baixa)	[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ ; [M+H+CH ₃ OH] ⁺	444,0546; 502,0601	156,9606; 108,9840	65,9986; 72,9992	316,0007; 312,0058 [(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 174,0583; 128,0528; 312,0301; 398,0491; 271,0031 [M+H+CH ₃ OH] ⁺ 160,0427; 470,0339; 343,0242; 232,0636
Nafcilina	Fórmula molecular: C ₂₁ H ₂₂ N ₂ O ₅ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [(M+H ₂ CO)+H] ⁺	415,1322; 413,1177; 389,1530	199,0754; 115,0542; 171,0441;	272,0751; 243,0359; 72,9992;	[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 199,0754; 372,1264;

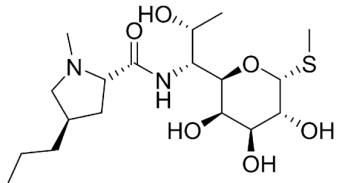
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
147-52-4 ChemSpider ID: 8634 PubChem CID: 8982 	Massa monoisotópica (Da): 414,1244 pKa ácido mais forte: 3,31 pKa básico mais forte: -1,88 Log P: 2,289 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -7,052 (baixa)			143,0491; 89,0386	115,0553; 70,9835	343,1475; 115,0542; 143,0491
<i>Oxacilina</i>	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₅ S	[M+H] ⁺ ;	402,1118;	160,0427;	259,0547;	[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺
Número de registro CAS:		[M-H] ⁻ ;	400,0973;	114,0372;	74,9910;	174,0583;
		[(M+H ₂ -CO)+H] ⁺	376,1326	95,0490;	65,9985;	128,0528;

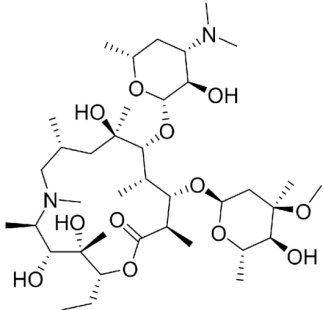
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
66-79-5 ChemSpider ID: 5961 PubChem CID: 6196 	Massa monoisotópica (Da): 401,1040 pKa ácido mais forte: 3,75 pKa básico mais forte: -0,12 Log P: 1,698 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -5,606 (baixa)			243,0764; 87,0263	83,0139; 70,9835	330,1271; 186,0548; 144,0444
<i>Penicilina G</i> Número de registro CAS:	Fórmula molecular: C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺	335,1060; 333,0915; 357,0880	189,0692; 176,0706; 160,0427;	192,0489; 255,1128; 171,0598;	[M+Na] ⁺ 181,0733; 182,0246;

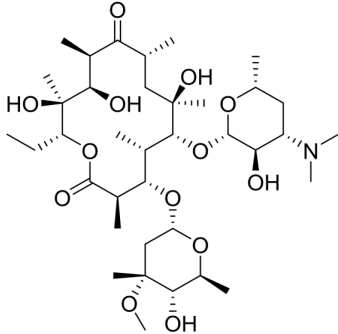
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
61-33-6 ChemSpider ID: 5693 PubChem CID: 5904 	Massa monoisotópica (Da): 334,0982 pKa ácido mais forte: 3,53 pKa básico mais forte: - Log P: 1,081 Solubilidade intrínseca (mg mL^{-1}): -4,555 (baixa)			114,0372; 91,05417	289,1017	198,0525; 239,0791; 313,0981
<i>Penicilina V</i> Número de registro CAS:	Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$	$[M+H]^+$; $[M-H]^-$; $[M+Na]^+$;	351,1009; 349,0864; 373,0829;	87,0263; 160,0425; 114,0371;	93,0346; 208,0438; 114,0019;	$[M+Na]^+$ 214,0475; 182,0243;

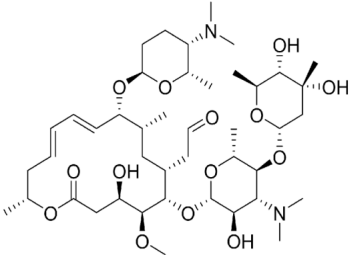
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
87-08-1 ChemSpider ID: 6607 PubChem CID: 6869 	Massa monoisotópica (Da): 350,0931 pKa ácido mais forte: 3,39 pKa básico mais forte: - Log P: 0,763 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,957 (baixa)	[(M+H ₂ CO)+H] ⁺	325,1217	70,0651; 105,0447	65,0397; 211,0547	269,1260; 245,0879; 303,0563 [(M+H ₂ -CO)+H] ⁺ 279,1162; 193,0972; 174,0583; 128,0528; 100,0393
Antimicrobianos/Lincosamidas						
<i>Clindamicina</i>	Fórmula molecular: C ₁₈ H ₃₃ ClN ₂ O ₅ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	425,1872; 423,1726	126,1277; 377,1838;	387,1948; 279,1703;	

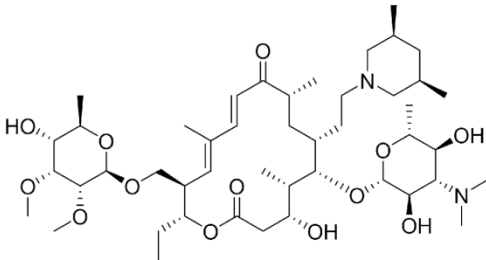
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 13441-63-9 ChemSpider ID: 393915 PubChem CID: 446598 	Massa monoisotópica (Da): 424,1793 pKa ácido mais forte: 12,41 pKa básico mais forte: 7,55 Log P: 1,038 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,463 (alta)			389,2105; 407,1766; 299,1965	251,1772; 223,1805; 263,1772	
<i>Lincomicina</i>	Fórmula molecular: C ₁₈ H ₃₄ N ₂ O ₆ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	407,2210; 405,2065	389,2101; 359,2173; 126,1277;	405,2065; 169,1346; 127,0401;	
Número de registro CAS:						

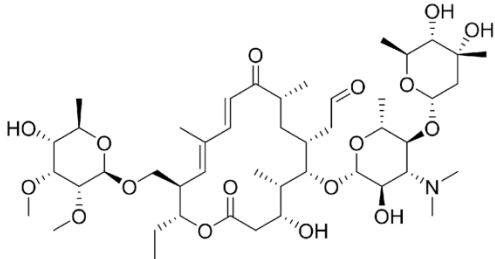
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
154-21-2 ChemSpider ID: 2272112 PubChem CID: 3000540 	Massa monoisotópica (Da): 406,2132 pKa ácido mais forte: 12,37 pKa básico mais forte: 7,97 Log P: -0,317 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,386 (alta)			70,0651; 82,0651	71,0139; 85,0295	
Antimicrobianos/Macrolídeos						
Azitromicina	Fórmula molecular: C ₃₈ H ₇₂ N ₂ O ₁₂	[M+H] ⁺ ; [M+2H] ²⁺	749,5158; 375,2615	591,4215; 158,1176; 116,1070;		[M+2H] ²⁺ 158,1176; 591,4215;
Número de registro CAS:						

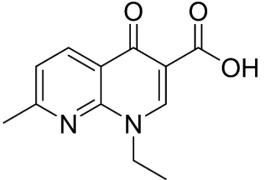
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
83905-01-5 ChemSpider ID: 10482163 PubChem CID: 447043 	Massa monoisotópica (Da): 748,5080 pKa ácido mais forte: 12,46 pKa básico mais forte: 11,16 Log P: 2,183 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -1,617 (alta)			83,0491; 72,0808		83,0491; 116,1070
<i>Eritromicina (Eritromicina A)</i> Número de registro CAS: 114-07-8	Fórmula molecular: C ₃₇ H ₆₇ NO ₁₃	[M+H] ⁺ ; [M-H ₂ O+H] ⁺	734,4685; 716,4580	158,1176; 127,0754; 116,0706; 83,0491;		[M-H ₂ O+H] ⁺ 558,3637; 158,1176; 540,3525;

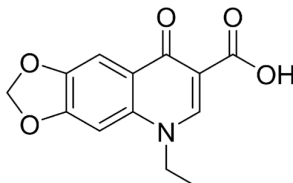
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
ChemSpider ID: 12041 PubChem CID: 12560 	Massa monoisotópica (Da): 733,4607 pKa ácido mais forte: 12,45 pKa básico mais forte: 9 Log P: 2,596 Solubilidade intrínseca (mg mL^{-1}): -2,273 (alta)			72,0808		522,3425; 98,0966
<i>Espiramicina (Espiramicina I)</i>	Fórmula molecular: $\text{C}_{43}\text{H}_{74}\text{N}_2\text{O}_{14}$	$[M+H]^+$; $[M-H]^-$; $[M+2H]^{2+}$; $[M+H+\text{CH}_3\text{OH}]^+$	843,5213; 841,5067; 422,2643; 875,5475	174,1125; 83,0491; 73,0522; 101,0597;	823,4951; 488,3007; 506,3112; 474,2580;	$[M+2H]^{2+}$ 101,0597; 145,0859; 174,1125;

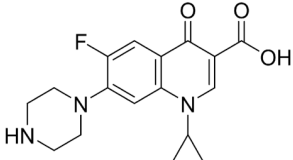
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 4451378	Massa monoisotópica (Da): 842,5135			88,0757	334,1860	142,1226
PubChem CID: 5356392	pKa ácido mais forte: 12,53					[M+H+CH ₃ OH] ⁺ 145,0859; 174,1125; 232,1543; 318,1911; 142,1226
	pKa básico mais forte: 9,33					
	Log P: 2,496					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,929 (alta)					
<i>Tilimicosina</i>	Fórmula molecular: C ₄₆ H ₈₀ N ₂ O ₁₃	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+2H] ²⁺	869,5733; 867,5588; 435,2903	73,0522; 174,1123; 132,1017;	116,0717; 675,4591; 676,4625;	[M+2H] ²⁺ 99,0441; 143,0703;
Número de registro CAS:						

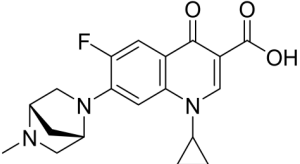
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
108050-54-0 ChemSpider ID: 4445656 PubChem CID: 5282521	Massa monoisotópica (Da): 868,5655 pKa ácido mais forte: 12,55 pKa básico mais forte: 10,16 Log P: 4,19 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,653 (alta)			116,0704; 88,07553	222,1863; 116,0353	340,2482; 174,1125
						
<i>Tilosina (Tilosina A)</i>	Fórmula molecular: C ₄₆ H ₇₇ NO ₁₇	[M+H] ⁺	916,5264	174,1123; 145,0858; 132,1018;		

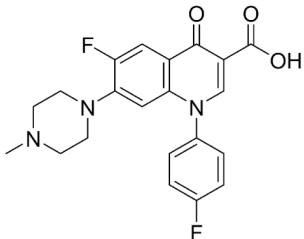
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 1401-69-0	Massa monoisotópica (Da): 915,5186			101,0596; 83,0491		
ChemSpider ID: 4444097	pKa ácido mais forte: 12,45					
PubChem CID: 5280440	pKa básico mais forte: 8,43					
	Log P: 2,316					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -1,206 (alta)					
Antimicrobianos/Quinolonas-Fluoroquinolonas						
Ácido nalidíxico	Fórmula molecular:	[M+H] ⁺	233,0921	205,0608;		

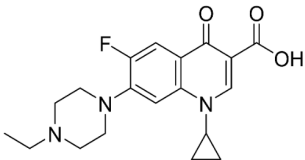
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Número de registro CAS: 389-08-2 ChemSpider ID: 4268 PubChem CID: 4421 	$C_{12}H_{12}N_2O_3$ Massa monoisotópica (Da): 232,0842 pKa ácido mais forte: 5,95 pKa básico mais forte: 4,68 Log P: 0,873 Solubilidade intrínseca ($mg\ mL^{-1}$): -2,016 (alta)			104,0495; 159,0553; 131,0604; 187,0502		
Ácido oxolínico	Molecular formula: $C_{13}H_{11}NO_5$	[M+H] ⁺	262,0710	244,0602; 234,0397; 130,0651;		
Número de registro CAS:						

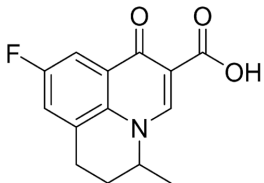
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
14698-29-4 ChemSpider ID: 4467 PubChem CID: 4628 	Massa monoisotópica (Da): 261,0632 pKa ácido mais forte: 5,58 pKa básico mais forte: - Log P: 1,36 Solubilidade intrínseca (mg mL^{-1}): -2,338 (alta)			160,0393; 172,0393		
<i>Ciprofloxacino</i> Número de registro CAS: 85721-33-1	Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ Massa monoisotópica (Da): 331,1327	$[M+H]^+$	332,1405	203,0615; 288,1503; 231,0558; 148,0554; 188,0376		

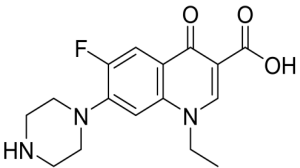
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 2662 PubChem CID: 2764 	pKa ácido mais forte: 5,33 pKa básico mais forte: 8,77 Log P: -0,88 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,314 (alta)					
<i>Danofloxacin</i> Número de registro CAS: 112398-08-0	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₂₀ FN ₃ O ₃ Massa monoisotópica (Da): 357,1483	[M+H] ⁺	358,1562	82,0651; 314,1659; 283,1241; 255,0564; 96,0808		

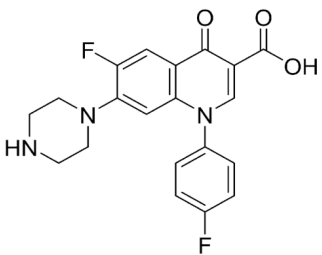
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 64439 PubChem CID: 71335 	pKa ácido mais forte: 5,26 pKa básico mais forte: 7,72 Log P: -0,386 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,639 (alta)					
<i>Difloxacino</i> Número de registro CAS: 98106-17-3	Fórmula molecular: C ₂₁ H ₁₉ F ₂ N ₃ O ₃ Massa monoisotópica (Da): 399,1389	[M+H] ⁺	400,1467	356,1565; 299,0987; 227,0538; 209,0634; 75,0228		

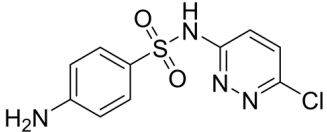
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 50725 PubChem CID: 56206 	pKa ácido mais forte: 5,7 pKa básico mais forte: 8,44 Log P: 0,709 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,668 (alta)					
<i>Enrofloxacin</i> Número de registro CAS: 93106-60-6	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₂₂ FN ₃ O ₃ Massa monoisotópica (Da): 359,1640	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	360,1718; 358,1572	316,1816; 245,1082; 189,0459; 203,0613; 148,0556	189,0472; 314,1674; 274,1362; 182,0614; 220,0779	

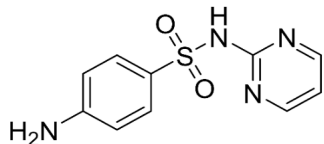
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 64326 PubChem CID: 71188 	pKa ácido mais forte: 5,32 pKa básico mais forte: 8,72 Log P: -0,359 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,415 (alta)					
<i>Flumequina</i> Número de registro CAS: 42835-25-6	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₂ FNO ₃ Massa monoisotópica (Da): 261,0796	[M+H] ⁺	262,0874	238,0499; 98,0152; 220,0404; 262,0874; 99,0077		

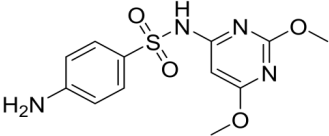
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 3257 PubChem CID: 3374 	pKa ácido mais forte: 5,6 pKa básico mais forte: - Log P: 2,424 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,583 (alta)					
<i>Norfloxacino</i> Número de registro CAS: 70458-96-7	Fórmula molecular: C ₁₆ H ₁₈ FN ₃ O ₃ Massa monoisotópica (Da): 319,1327	[M+H] ⁺	320,1405	276,1503; 256,1440; 233,1082; 219,0926; 205,0770		

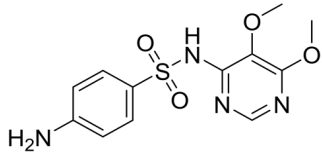
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 4380 PubChem CID: 4539 	pKa ácido mais forte: 5,34 pKa básico mais forte: 8,77 Log P: -0,988 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,087 (alta)					
Sarafloxacino Número de registro CAS: 98105-99-8	Fórmula molecular: C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃ Massa monoisotópica (Da): 385,1233	[M+H] ⁺	386,1311	342,1411; 299,0989; 285,0832; 255,0726; 227,0539		

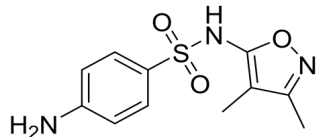
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 50727 PubChem CID: 56208 	pKa ácido mais forte: 5,7 pKa básico mais forte: 8,76 Log P: 0,396 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,891 (Moderada)					
Antimicrobianos/Sulfonamidas						
Sulfaclopiridazina	Fórmula molecular: C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₃ O ₃	[M+H] ⁺	386,1311	342,1411; 299,0989; 285,0832;		
Número de registro CAS:						

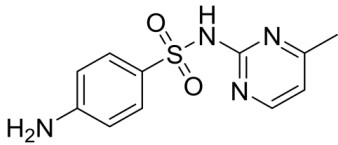
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
80-32-0 ChemSpider ID: 6382 PubChem CID: 6634 	Massa monoisotópica (Da): 385,1233 pKa ácido mais forte: 6,6 pKa básico mais forte: 2,02 Log P: 0,853 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,786 (Moderada)			255,0726; 227,0539		
<i>Sulfadiazina</i> Número de registro CAS: 68-35-9	Fórmula molecular: C ₁₀ H ₁₀ N ₄ O ₂ S Massa monoisotópica (Da): 250,0519	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	251,0597; 249,0452	156,0114; 108,0444; 96,0556; 92,0495; 65,0386	185,0822; 94,0413; 93,0335; 92,0257; 222,0332	

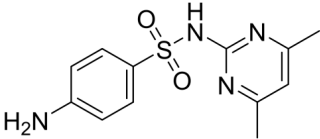
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 5026 PubChem CID: 5215 	pKa ácido mais forte: 6,99 pKa básico mais forte: 2,01 Log P: 0,387 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,499 (alta)					
<i>Sulfadimetoxina</i>	Fórmula molecular: C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	311,0809; 309,0663	245,1032; 236,0334; 156,0768; 108,0443; 92,0495	309,0652; 66,0097; 65,0144; 122,0359; 154,0621	
Número de registro CAS: 122-11-2	Massa monoisotópica (Da): 310,0730					
ChemSpider ID:						

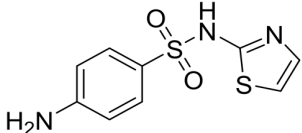
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
5132 PubChem CID: 5323 	pKa ácido mais forte: 6,91 pKa básico mais forte: 1,95 Log P: 1,261 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,599 (alta)					
<i>Sulfadoxina</i> Número de registro CAS: 2447-57-6 ChemSpider ID:	Molecular formula: C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₄ S Massa monoisotópica (Da): 310,0730	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	311,0809; 309,0663	156,0113; 108,0443; 92,0495; 65,0380; 140,0448	309,0661; 156,0127; 294,0428; 279,0193; 215,0576	

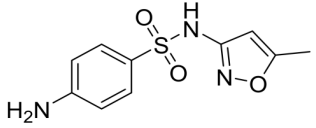
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
16218 PubChem CID: 17134 	pKa ácido mais forte: 6,12 pKa básico mais forte: 2,41 Log P: 0,582 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,115 (alta)					
<i>Sulfisoxazol/Sulfafurazol</i> Número de registro CAS: 127-69-5	Fórmula molecular: C ₁₁ H ₁₃ N ₃ O ₃ S Massa monoisotópica (Da): 267,0672	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	268,0750; 266,0605	268,0748; 156,0113; 113,0712; 108,0447; 92,0495	266,0605; 171,0233; 63,9223; 239,0496; 79,9811	

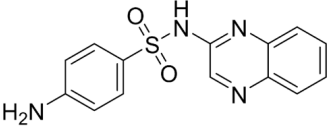
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
ChemSpider ID: 5151	pKa ácido mais forte: 4,81					
PubChem CID: 5344	pKa básico mais forte: 2,17					
	Log P: 0,731					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,392 (alta)					
<i>Sulfamerazina</i>	Fórmula molecular: C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	265,0754; 263,0608	190,0281; 156,0113; 110,0712; 108,0443; 92,0495	199,0978; 108,0570; 92,0257; 132,0570; 106,0413	
Número de registro CAS: 127-79-7	Massa monoisotópica (Da): 264,0676					
ChemSpider ID:						

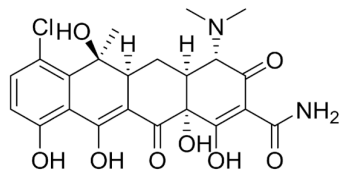
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
5134 PubChem CID: 5325 	pKa ácido mais forte: 6,99 pKa básico mais forte: 2 Log P: 0,519 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,66 (alta)					
<i>Sulfametazina/Sulfadimidina</i> Número de registro CAS: 57-68-1 ChemSpider ID: -	Fórmula molecular: C ₁₂ H ₁₄ N ₄ O ₂ S Massa monoisotópica (Da): 278.0832 pKa ácido mais forte:	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	279,0910; 277,0765	124,0869; 92,0495; 108,0444; 186,0332; 156,0114	106,0413; 196,0175; 122,0726; 132,0570; 236,0488	

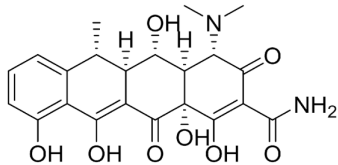
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
PubChem CID: 5327 	6.99 pKa básico mais forte: 2 Log P: 0.65 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2.818 (alta)					
<i>Sulfatiazol</i> Número de registro CAS: 72-14-0 ChemSpider ID: 5148	Fórmula molecular: C ₉ H ₉ N ₃ O ₂ S ₂ Massa monoisotópica (Da): 255,0131 pKa ácido mais forte: 5,73	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	256,0209; 254,0063	156,0114; 108,0444; 101,0168; 92,0495; 68,0495	156,0125; 254,0063; 97,9944; 63,9624; 65,0145	

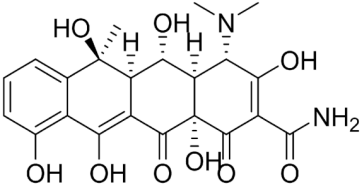
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
PubChem CID: 5340 	pKa básico mais forte: 2,04 Log P: 0,975 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,669 (alta)					
<i>Sulfametoxazol</i> Número de registro CAS: 723-46-6 ChemSpider ID: 5138	Fórmula molecular: C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₃ S Massa monoisotópica (Da): 253,0516 pKa ácido mais forte: 5,86	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	254,0594; 252,0448	156,0113; 147,0791; 108,0443; 99,0553; 93,0573	156,0124; 252,0449; 79,9574; 92,0505; 108,0454	

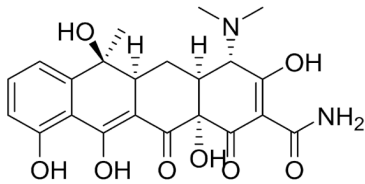
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
PubChem CID: 5329 	pKa básico mais forte: 1,97 Log P: 0,791 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,202 (alta)					
<i>Sulfaquinoxalina</i> Número de registro CAS: 59-40-5 ChemSpider ID: 5147	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S Massa monoisotópica (Da): 300,0676 pKa ácido mais forte: 6,79	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	301,0754; 299,0608	156,0112; 146,0712; 108,0443; 80,0495; 92,0495	299,0595; 144,0565; 142,0409; 117,0458; 115,0300	

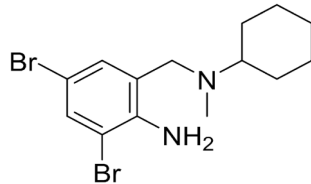
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
PubChem CID: 5338 	pKa básico mais forte: 2,13 Log P: 1,552 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,917 (alta)					
Antimicrobianos/Tetraciclinas <i>Clortetraciclina</i> Número de registro CAS: 57-62-5 ChemSpider ID:	Fórmula molecular: C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₈ Massa monoisotópica (Da): 478.1137	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	479,1216; 477,1070	462,0936; 444,0832; 154,0495; 98,0603; 260,0230	392,0905; 477,1070; 169,0062; 65,9986; 194,9854	

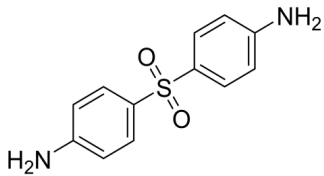
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
10469370 PubChem CID: 54675777 	pKa ácido mais forte: 2,98 pKa básico mais forte: 8,88 Log P: -2,9 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,958 (alta)					
<i>Doxiciclina</i> Número de registro CAS: 564-25-0 ChemSpider ID: 10469369	Fórmula molecular: C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ Massa monoisotópica (Da): 444,1527 pKa ácido mais forte: 7,45	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	445,1605; 443,1460	428,1340; 410,1233; 98,0600; 168,0570; 154,0498	443,1460; 240,0428; 358,1296; 255,0663; 211,0411	

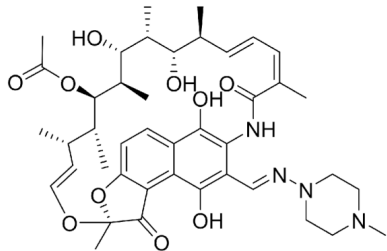
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
PubChem CID: 54671203 	pKa básico mais forte: 6 Log P: -0,611 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,746 (alta)					
<i>Oxitetraciclina</i> Número de registro CAS: 79-57-2 ChemSpider ID: 10482174 PubChem CID:	Fórmula molecular: C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₉ Massa monoisotópica (Da): 460,1476 pKa ácido mais forte: 3,18	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	461,1555; 459,1409	426,1183; 201,0546; 212,0648; 184,0519; 145,0648	459,1409; 374,1245; 135,0452; 171,0452; 65,9985	

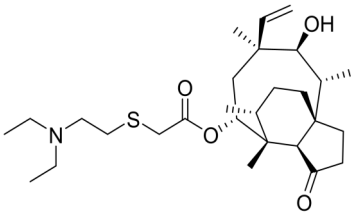
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
54675779 	pKa básico mais forte: 8,65 Log P: -4,569 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -1,93 (alta)					
<i>Tetraciclina</i> Número de registro CAS: 60-54-8 ChemSpider ID: 10257122 PubChem CID:	Fórmula molecular: C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₈ Massa monoisotópica (Da): 444,1527 pKa ácido mais forte: 3,25	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	445,1605; 443,1460	428,1336; 410,1229; 154,0497; 445,1605; 98,0600	135,0452; 161,0244; 142,0146; 187,0765; 125,0720	

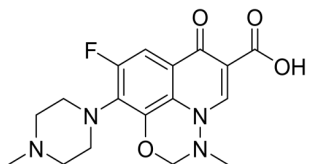
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
54675776 	pKa básico mais forte: 8,96 Log P: -3,499 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,329 (alta)					

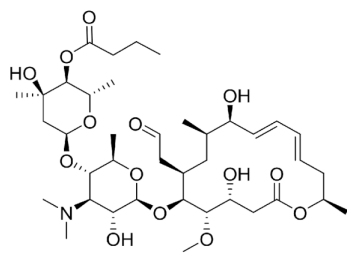
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Antimicrobianos/Outros						
<i>Bromexina</i>	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₂₀ Br ₂ N ₂	[M+H] ⁺	375,0066	375,0066;		
Número de registro CAS: 3572-43-8	Massa monoisotópica (Da): 373,9988			261,8862;		
ChemSpider ID: 2348	pKa ácido mais forte: -			114,1277;		
PubChem CID: 2442	pKa básico mais forte: 9,23			104,0495;		
	Log P: 4,422			95,0491		
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,685 (baixa)					

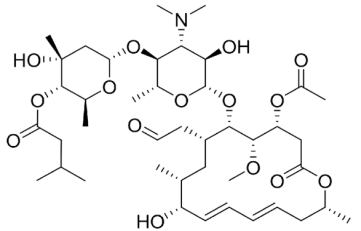
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Dapsona</i> Número de registro CAS: 80-08-0 ChemSpider ID: 2849 PubChem CID: 2955 	Molecular formula: C₁₂H₁₂N₂O₂S Massa monoisotópica (Da): 248,0614 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 2,39 Log P: 1,27 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,91 (alta)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	249,0692 247,0547	156,0114; 108,0444; 65,0386; 92,0495; 80,0495	79,9574; 97,0659; 107,0377; 121,0295; 95,0502	

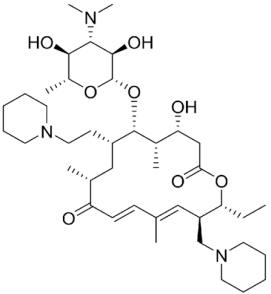
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Rifampicina</i> Número de registro CAS: 13292-46-1 ChemSpider ID: 10468813 PubChem CID: 135900090 	Fórmula molecular: C₄₃H₅₈N₄O₁₂ Massa monoisotópica (Da): 822,4046 pKa ácido mais forte: 6,94 pKa básico mais forte: 7,53 Log P: 2,833 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -5,484 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	823,4124; 821,3979	91,0542; 95,0855; 791,3862; 151,0754; 105,0699	297,0517; 270,0408; 397,1514; 65,9985; 298,0595	

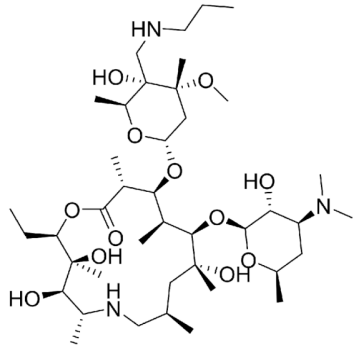
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
<i>Tiamulina</i> Número de registro CAS: 55297-95-5 ChemSpider ID: 571196 PubChem CID: 656958 	Fórmula molecular: $C_{28}H_{47}NO_4S$ Massa monoisotópica (Da): 493,3220 pKa ácido mais forte: 14,43 pKa básico mais forte: 9,51 Log P: 4,501 Solubilidade intrínseca ($mg\ mL^{-1}$): -4,309 (Moderada)	$[M+H]^+$	494,3299	192,1053; 119,0161; 95,0491; 91,0542; 73,0106		

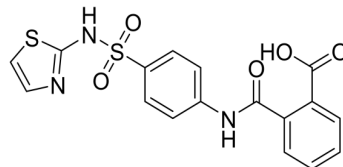


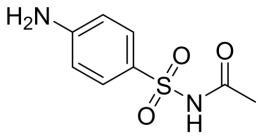
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Antimicrobianos						
Prospecção/Macrolídeos						
<i>Leucomicina/Leucomicina A₅</i>	Fórmula molecular: C ₃₉ H ₆₅ NO ₁₄	[M+H] ⁺	772,4478	174,1125; 109,0648; 558,3273;		
Número de registro CAS: 18361-45-0	Massa monoisotópica (Da): 771,4400			215,1278; 132,1019		
ChemSpider ID: 21250867	pKa ácido mais forte: 12,68					
PubChem CID: 5282324	pKa básico mais forte: 8,51					
	Log P: 2,488					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,201 (alta)					

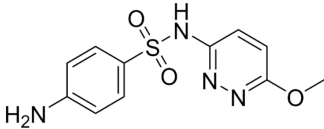
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Josamicina/Leucomicina A₃</i> Número de registro CAS: 16846-24-5 ChemSpider ID: 4445361 PubChem CID: 5282165 	Fórmula molecular: C₄₂H₆₉NO₁₅ Massa monoisotópica (Da): 827,4662 pKa ácido mais forte: 12,71 pKa básico mais forte: 8,51 Log P: 3,216 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,608 (alta)	[M+H] ⁺	828,4740	174,1125; 109,0648; 83,0491; 79,0543; 81,0699		

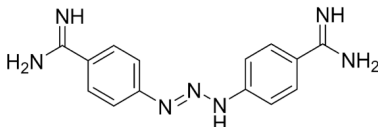
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
<i>Tildipirosina</i> Número de registro CAS: 328898-40-4 ChemSpider ID: 30790722 PubChem CID: 24860548 	Fórmula molecular: $C_{41}H_{71}N_3O_8$ Massa monoisotópica (Da): 733,5236 pKa ácido mais forte: 12,68 pKa básico mais forte: 10,05 Log P: 4,457 Solubilidade intrínseca ($mg\ mL^{-1}$): -2,731 (alta)	$[M+H]^+$; $[M+3H]^{3+}$	734,5314; 245,5153	561,4262; 98,0964; 73,0522; 70,0651; 116,0706		$[M+3H]^{3+}$ 281,2138; 174,1125; 98,0964; 88,0757

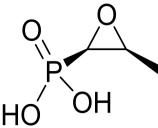
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Tulatromicina (Tulatromicina A)</i> Número de registro CAS: 217500-96-4 ChemSpider ID: 8008030 PubChem CID: 9832301 	Fórmula molecular: C₄₁H₇₉N₃O₁₂ Massa monoisotópica (Da): 805,5658 pKa ácido mais forte: 12,2 pKa básico mais forte: 10,21 Log P: 2,5 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -1,691 (alta)	[M+H]⁺; [M+2H]²⁺; [M+3H]³⁺	806,5737; 403,7905; 269,5294	577,4059; 72,0808; 158,1176; 116,1073; 98,0964	[M-H]⁻	[M+2H]²⁺ 230,1751; 158,1176; 116,1070; 72,0808 [M+3H]³⁺ 158,1176; 72,0808; 116,0706

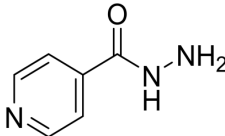
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Antimicrobianos Prospecção/ Sulfonamidas						
<i>Ftalilsulfatiazol</i>	Fórmula molecular: C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₅ S ₂	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	404,0369; 402,0224	149,0233; 256,0209; 156,0113; 108,0443; 92,0493	358,0315; 254,0066; 196,0767; 190,0447; 260,0376	
Número de registro CAS: 85-73-4	Massa monoisotópica (Da): 403,0291					
ChemSpider ID: 4641	pKa ácido mais forte: 4,38					
PubChem CID: 4806	pKa básico mais forte: 0,59					
	Log P: 2,553					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,801 (baixa)					

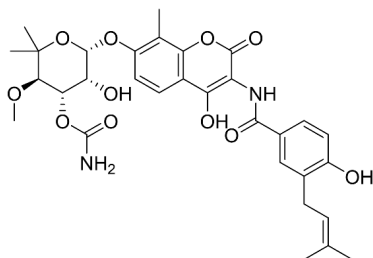
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Sulfacetamida/N- Sulfanilacetamida</i> Número de registro CAS: 144-80-9 ChemSpider ID: 5129 PubChem CID: 5320 	Fórmula molecular: C₈H₁₀N₂O₃S Massa monoisotópica (Da): 214,0407 pKa ácido mais forte: 5,6 pKa básico mais forte: 2,14 Log P: -0,261 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -1,51 (alta)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	215,0485; 213,0339	215,1252; 156,0112; 108,0443; 92,0493; 68,0495	195,0223; 171,0223	

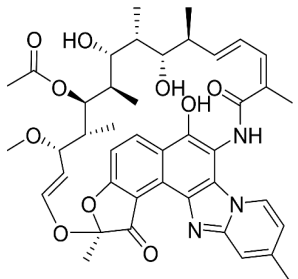
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Sulfametoxipiridazina</i> Número de registro CAS: 80-35-3 ChemSpider ID: 5139 PubChem CID: 5330 	Fórmula molecular: C₁₁H₁₂N₄O₃S Massa monoisotópica (Da): 280,0625 pKa ácido mais forte: 6,84 pKa básico mais forte: 2,02 Log P: 0,466 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,908 (alta)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	281,0703; 279,0557	156,0113; 126,0662; 108,0443; 92,0495; 126,0662	156,0123; 279,0551; 79,9574; 92,0505; 264,0322	

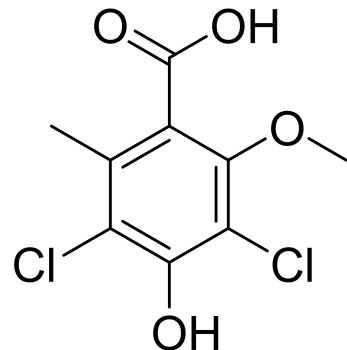
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Antimicrobianos						
Prospecção/Outros						
Diminazeno	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₅ N ₇	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	282,1462; 280,1316	119,0604; 237,1135	252,1244; 235,0978; 193,0760; 210,1026; 218,0713	
Número de registro CAS: 536-71-0	Massa monoisotópica (Da): 281,1384					
ChemSpider ID: 2264	pKa ácido mais forte: -					
PubChem CID: 2354	pKa básico mais forte: 12,07					
	Log P: 1,763					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,181 (Moderada)					

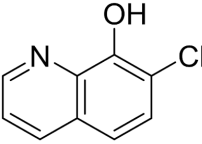
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Fosfomicina</i> Número de registro CAS: 23155-02-4 ChemSpider ID: 394204 PubChem CID: 446987 	Fórmula molecular: C ₃ H ₇ O ₄ P Massa monoisotópica (Da): 138,0077 pKa ácido mais forte: 1,25 pKa básico mais forte: - Log P: -0,738 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): 1,629 (alta)	[M+H] ⁺ ; [M+Ca] ⁺	139,0155; 178,9781	98,9842; 121,0049; 82,9893; 109,0049		[M+Ca] ⁺ 98,9842; 121,0049; 82,9893; 109,0049

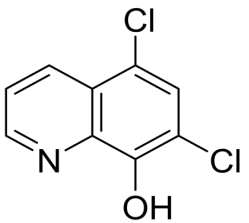
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Isoniazida</i> Número de registro CAS: 54-85-3 ChemSpider ID: 3635 PubChem CID: 3767 	Fórmula molecular: C₆H₇N₃O Massa monoisotópica (Da): 137,0584 pKa ácido mais forte: 13,61 pKa básico mais forte: 3,26 Log P: -0,69 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,41 (alta)	[M+H] ⁺	138,0662	121,0397; 109,0524; 138,0662; 79,0417; 78,0338		

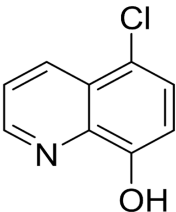


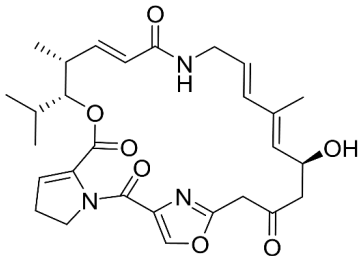
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Rifaximina</i> Número de registro CAS: 80621-81-4 ChemSpider ID: 10482302 PubChem CID: 6436173 	Fórmula molecular: C₄₃H₅₁N₃O₁₁ Massa monoisotópica (Da): 785,3518 pKa ácido mais forte: 6,72 pKa básico mais forte: 5,89 Log P: 4,599 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -7,704 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	786,3596; 784,3451	91,0542; 95,0855; 151,0754; 754,3334; 65,0386	784,3451; 360,0987; 482,1718; 156,0567; 65,9985	

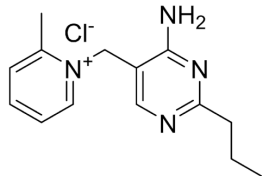
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Aditivos Melhoradores de Desempenho						
Avilamicina (Ácido Dicloroisoevernínico)	Fórmula molecular: C ₉ H ₈ Cl ₂ O ₄	[M+H] ⁻	248,9727		204,9818; 189,9583; 174,9712;	
Número de registro CAS: 4101-80-8	Massa monoisotópica (Da): 249,9794				169,0051; 233,9481	
ChemSpider ID: 10311534	pKa ácido mais forte: 3,4					
PubChem CID: 21724963	pKa básico mais forte: - Log P: 2,891					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,95 (alta)					

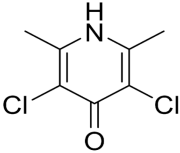
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Halquinol (7-Chloro-8-quinolinol)</i> Número de registro CAS: 876-86-8 ChemSpider ID: 23089 PubChem CID: 24691 	Fórmula molecular: C₉H₆ClNO Massa monoisotópica (Da): 179,0132 pKa ácido mais forte: 8,33 pKa básico mais forte: 4,16 Log P: 2,431 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,367 (alta)	[M+H] ⁺	180,0211	145,0522; 162,0105; 117,0573; 127,0417; 116,0495		

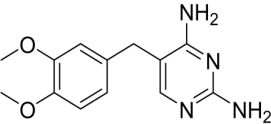
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Halquinol (5,7-Dichloro-8-quinolinol)</i> Número de registro CAS: 773-76-2 ChemSpider ID: 2621 PubChem CID: 2722 	Fórmula molecular: C₉H₅Cl₂NO Massa monoisotópica (Da): 212,9743 pKa ácido mais forte: 7,85 pKa básico mais forte: 3,4 Log P: 3,035 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,139 (alta)	[M+H] ⁺	213,9821	179,0132; 164,9976; 150,0105; 122,9996; 151,0183		

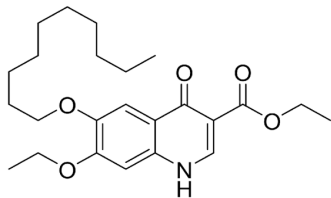
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Halquinol (5-Chloro-8-hydroxyquinoline)</i> Número de registro CAS: 130-16-5 ChemSpider ID: 2715 PubChem CID: 2817 	Fórmula molecular: C₉H₆ClNO Massa monoisotópica (Da): 179,0132 pKa ácido mais forte: 8,77 pKa básico mais forte: 4,01 Log P: 2,431 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,367 (alta)	[M+H] ⁺	180,0211	145,0522; 117,0573; 162,0105; 116,0495; 127,0417		

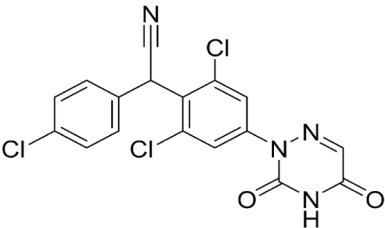
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Virginiamicina (Virginiamicina M₁)</i> Número de registro CAS: 21411-53-0 ChemSpider ID: 10222381 PubChem CID: 5459319 	Molecular formula: C₂₈H₃₅N₃O₇ Massa monoisotópica (Da): 525,2470 pKa ácido mais forte: 13,17 pKa básico mais forte: -0,62 Log P: 2,376 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,097 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺	526,2548; 524,2402; 548,2367	109,1016; 355,1281; 508,2439; 337,1185	245,0557; 219,0764; 420,2180; 263,0662; 206,1185	[M+Na]⁺ 287,0638; 243,0737; 109,1012; 284,1618; 114,0550

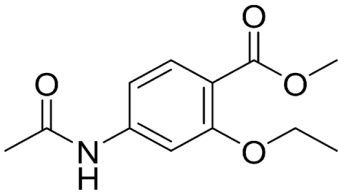
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Anticoccidianos						
Amprólio	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₉ N ₄	[M] ⁺ ; [M+Na] ⁺ ; [M+NH ₄] ⁺	243,1604; 266,1502; 261,1948			[M] ⁺ 150,1026; 122,0713; 94,0651; 174,1026; 108,0556
Número de registro CAS: 121-25-5	Massa monoisotópica (Da): 243,1604					
ChemSpider ID: 66070	pKa ácido mais forte: -					[M+Na] ⁺ 150,1026; 122,0713; 94,0651; 174,1026; 108,0556
PubChem CID: 73341	pKa básico mais forte: 5,33					
	Log P: -2,308					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -					[M+NH ₄] ⁺ 150,1026; 122,0713; 94,0651; 174,1026; 108,0556

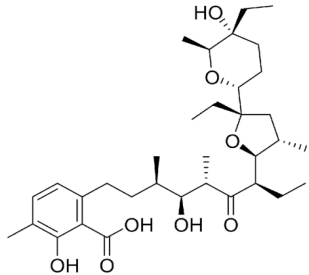
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Clopidol</i> Número de registro CAS: 2971-90-6 ChemSpider ID: 17084 PubChem CID: 18087 	Fórmula molecular: C ₇ H ₇ Cl ₂ NO Massa monoisotópica (Da): 190,9899 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: - Log P: 1,144 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -2,335 (alta)	[M+H] ⁺ ; [M+Na] ⁺	191,9978; 213,9797	101,0153; 86,9996; 65,0386; 72,9840; 128,0262		[M+Na] ⁺ 84,9606; 170,9613; 120,9815; 101,0153; 86,9996

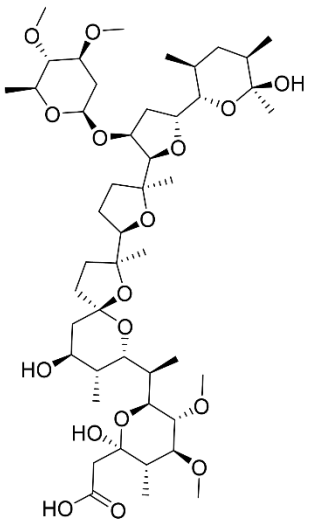
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Diaveridina</i> Número de registro CAS: 5355-16-8 ChemSpider ID: 20162 PubChem CID: 21453 	Fórmula molecular: C₁₃H₁₆N₄O₂ Massa monoisotópica (Da): 260,1268 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 7,16 Log P: 1,442 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,803 (alta)	[M+H]⁺; [M+Na]⁺	261,1346; 283,1166	245,1033; 123,0665; 95,0491; 81,0447; 245,1033		[M+Na]⁺ 74,0964; 152,1182

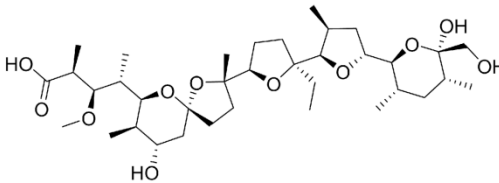
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Decoquinato</i> Número de registro CAS: 18507-89-6 ChemSpider ID: 27081 PubChem CID: 29112 	Fórmula molecular: $C_{24}H_{35}NO_5$ Massa monoisotópica (Da): 417,2510 pKa ácido mais forte: 5,82 pKa básico mais forte: - Log P: 6,164 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -7,341 (baixa)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺	418,2588; 416,2443; 440,2407	390,2275; 222,0397; 148,0393; 121,0284; 250,0710	118,0298; 275,0799; 65,9985; 218,0095; 246,0408	[M+Na] ⁺ 321,1571; 236,0596; 130,1590; 167,9927; 261,1335

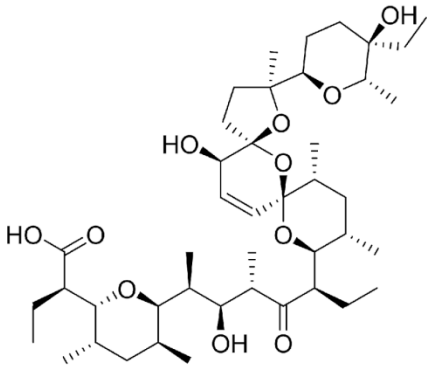
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Diclazuril</i> Número de registro CAS: 101831-37-2 ChemSpider ID: 401855 PubChem CID: 456389 	Fórmula molecular: C₁₇H₉Cl₃N₄O₂ Massa monoisotópica (Da): 405,9786 pKa ácido mais forte: 6,5 pKa básico mais forte: - Log P: 4,234 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): 5,448 (baixa)	[M-H] ⁻	404,9718		337,9711; 298,9783; 186,9943; 404,9718; 235,0070	

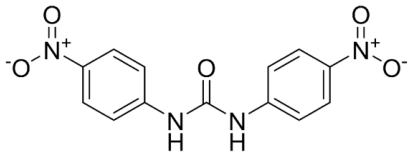
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Etopabato</i> Número de registro CAS: 59-06-3 ChemSpider ID: 5812 PubChem CID: 6034 	Fórmula molecular: $C_{12}H_{15}NO_4$ Massa monoisotópica (Da): 237,0996 pKa ácido mais forte: 13,31 pKa básico mais forte: - Log P: 1,414 Solubilidade intrínseca ($mg\ mL^{-1}$): -2,243 (baixa)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺	238,1074; 236,0928; 260,0893	238,1074; 136,0393; 164,0706; 206,0812	208,0604; 206,0448; 192,0291; 207,0526	[M+Na] ⁺ 147,1168; 101,0597; 182,0448; 168,0655; 196,0968

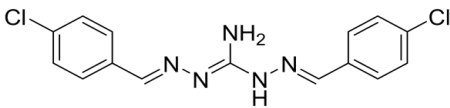
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Lasalocida</i> (<i>Lasalocida A</i>) Número de registro CAS: 25999-31-9 ChemSpider ID: 4514598 PubChem CID: 5360807 	Fórmula molecular: C₃₄H₅₄O₈ Massa monoisotópica (Da): 590,3813 pKa ácido mais forte: 2,64 pKa básico mais forte: - Log P: 7,665 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -5,983 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺; [M+NH₄]⁺	591,3892; 589,3746; 613,3711; 608,4157	237,1849; 337,2737; 95,0855; 133,1012; 91,0542	235,0976; 173,0972; 121,0659; 157,0659; 191,1078	[M+Na]⁺ 377,2662; 559,3394; 557,3500; 359,2557; 481,2561 [M+NH₄]⁺ 237,1849; 573,3786; 91,0542; 133,1012; 95,0855

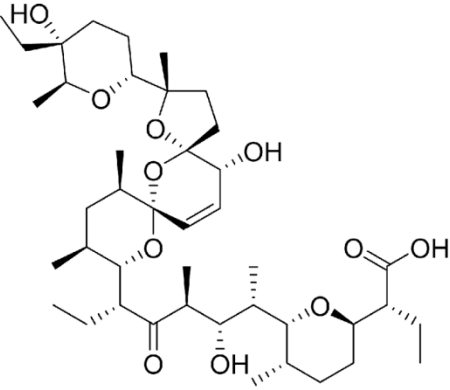
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Maduramicina</i> Número de registro CAS: 79356-08-4 ChemSpider ID: 169976 PubChem CID: 196129 	Fórmula molecular: C₄₇H₈₀O₁₇ Massa monoisotópica (Da): 916,5390 pKa ácido mais forte: 4,01 pKa básico mais forte: - Log P: 4,774 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,941 (alta)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺; [M+NH₄]⁺	917,5468; 915,5323; 939,5288; 934,5734	877,5284; 633,4337; 451,2666; 473,2878; 433,2562	112,0530; 84,0217; 613,3593; 99,0452; 839,5162	[M+Na]⁺ 877,5284; 451,2666; 473,2878; 433,2562; 397,1833 [M+NH₄]⁺ 629,4047; 375,2530; 109,1012; 67,0542; 91,0542

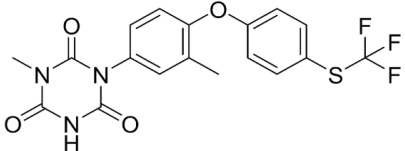
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Monensina (Monensina A)</i> Número de registro CAS: 17090-79-8 ChemSpider ID: 389937 PubChem CID: 441145 	Fórmula molecular: C₃₆H₆₂O₁₁ Massa monoisotópica (Da): 670,4287 pKa ácido mais forte: 4,24 pKa básico mais forte: - Log P: 4,816 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -5,073 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺; [M+NH₄]⁺	671,4365; 669,4219; 693,4184; 688,4630	461,2874; 479,2979; 443,2768; 501,3187; 461,2000	87,0452; 101,0608; 137,0972; 71,0502; 85,0295	[M+Na]⁺ 675,4079; 461,2874; 581,3806; 479,2979; 443,2768 [M+NH₄]⁺ 635,4154; 461,3264; 125,0961; 149,0961; 91,0542

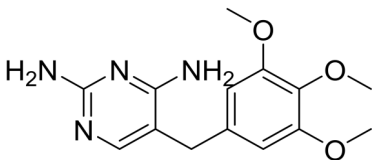
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Narasina (Narasina A)</i> Número de registro CAS: 55134-13-9 ChemSpider ID: 58911 PubChem CID: 65452 	Fórmula molecular: C₄₃H₇₂O₁₁ Massa monoisotópica (Da): 764,5069 pKa ácido mais forte: 4,5 pKa básico mais forte: - Log P: 7,877 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -7,343 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺; [M+NH₄]⁺	765,5147; 763,5002; 787,4967; 782,5413	431,2404; 403,2455; 207,1356; 531,3316; 279,1567	255,1602; 87,0452; 69,0346; 83,0502; 99,0815	[M+Na]⁺ 431,2424; 403,2455; 207,1356; 531,3316; 279,1567 [M+NH₄]⁺ 373,2373; 91,0542; 95,0855; 165,1274; 81,0699

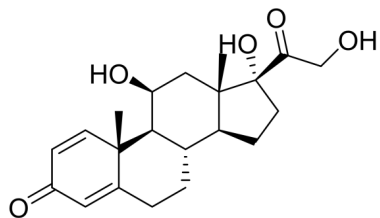
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Nicarbazina (4,4'-Dinitrocarbanilida - DNC)</i>	Fórmula molecular: C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₅	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺	303,0724; 301,0578; 325,0543	93,0573; 139,0502; 66,0464; 65,0386; 74,0151	137,0357; 107,0376; 91,0427; 65,9985; 90,0348	[M+Na] ⁺ 248,9781; 245,0067; 125,0709; 169,0346; 219,0012
Número de registro CAS: 587-90-6	Massa monoisotópica (Da): 302,0646					
ChemSpider ID: 9137	pKa ácido mais forte: 10,99					
PubChem CID: 9509	pKa básico mais forte: - Log P: 2,999					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,256 (Moderada)					

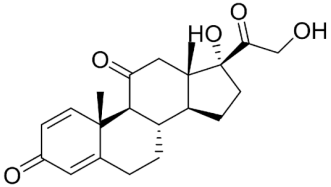
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Robenidina</i> Número de registro CAS: 25875-51-8 ChemSpider ID: 30671 PubChem CID: 33196 	Fórmula molecular: C ₁₅ H ₁₃ Cl ₂ N ₅ Massa monoisotópica (Da): 333,0543 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 2,01 Log P: 3,985 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -5,533 (baixa)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ; [M+Na] ⁺	334,0621; 332,0475; 356,0440	138,0105; 139,0058; 155,0371; 75,0229; 140,0262	195,0443; 153,0225; 115,0302; 125,0161; 89,0397	[M+Na] ⁺ 107,0328; 133,0760; 125,0153; 218,0330

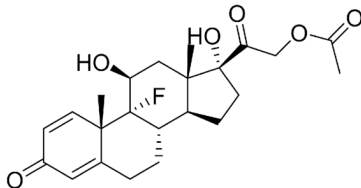
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Salinomicina</i> Número de registro CAS: 53003-10-4 ChemSpider ID: 2342058 PubChem CID: 3085092 	Fórmula molecular: C₄₂H₇₀O₁₁ Massa monoisotópica (Da): 750,4913 pKa ácido mais forte: 4,45 pKa básico mais forte: - Log P: 7,512 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -6,995 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺; [M+NH₄]⁺	751,4991; 749,4845; 773,4810; 768,5256	431,2474; 265,1410; 207,1356; 91,0542; 67,0542	241,1434; 407,2428; 337,2010; 221,1172; 259,1540	[M+Na]⁺ 431,2474; 265,1410; 207,1356; 91,0542; 530,3155 [M+NH₄]⁺ 225,1485; 91,0542; 67,0542; 81,0699; 165,1274

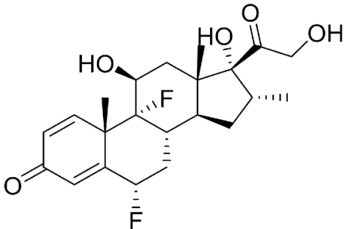
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Toltrazuril</i> Número de registro CAS: 69004-03-1 ChemSpider ID: 61859 PubChem CID: 68591 	Fórmula molecular: C₁₈H₁₄F₃N₃O₄S Massa monoisotópica (Da): 425,0652 pKa ácido mais forte: 7,42 pKa básico mais forte: - Log P: 5,053 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -6,816 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	426,0730; 424,0584	192,9929; 348,0700; 325,1057; 283,0399; 148,0393	316,9813; 404,9767; 213,0919; 138,0274; 424,4000	

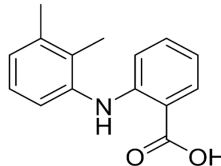
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Trimetoprim</i> Número de registro CAS: 738-70-5 ChemSpider ID: 5376 PubChem CID: 5578 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₄O₃ Massa monoisotópica (Da): 290,1373 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 7,16 Log P: 1,284 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,801 (alta)	[M+H] ⁺	291,1452	275,1137; 261,0982; 245,1033; 81,0447; 123,0665		

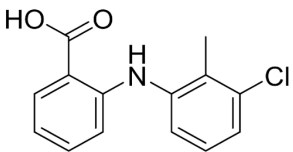
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Anti-inflamatórios/Esteroidais						
Prednisolona	Fórmula molecular: C ₂₁ H ₂₈ O ₅	[M+H] ⁺	361,2010	343,1901; 147,0804; 121,0648;		
Número de registro CAS: 50-24-8	Massa monoisotópica (Da): 360,1931			91,0542; 325,1798		
ChemSpider ID: 5552	pKa ácido mais forte: 12,59					
PubChem CID: 5755	pKa básico mais forte: -					
	Log P: 1,273					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,46 (alta)					

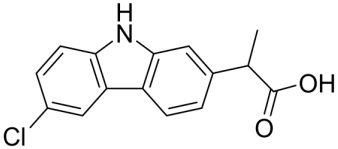
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Prednisona</i> Número de registro CAS: 53-03-2 ChemSpider ID: 5656 PubChem CID: 5865 	Fórmula molecular: C₂₁H₂₆O₅ Massa monoisotópica (Da): 358,1775 pKa ácido mais forte: 12,58 pKa básico mais forte: - Log P: 1,659 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,379 (alta)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	359,1853; 357,1708	147,0804; 91,0542; 359,1853; 341,1747; 237,1271	327,1602; 123,0452; 149,0608; 122,0373; 121,0659	

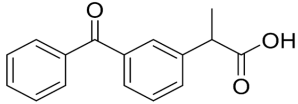
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Anti-inflamatórios						
Prospecção/Esteroidais						
Acetato de Isoflupredona/9-Fluoroprednisolona	Fórmula molecular: C ₂₃ H ₂₉ FO ₆	[M+H] ⁺	421,2021	341,1747; 91,0542; 147,0804;		
Número de registro CAS: 338-98-7	Massa monoisotópica (Da): 420,1943			265,1587; 121,0648		
ChemSpider ID: 194836	pKa ácido mais forte: 12,57					
PubChem CID: 224246	pKa básico mais forte: -					
	Log P: 1,758					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,834 (alta)					

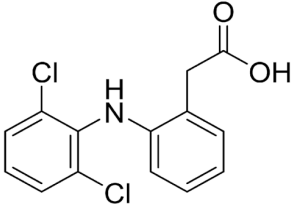
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Flumetasona</i> Número de registro CAS: 2135-17-3 ChemSpider ID: 15632 PubChem CID: 16490 	Fórmula molecular: C₂₂H₂₈F₂O₅ Massa monoisotópica (Da): 410,1899 pKa ácido mais forte: 12,42 pKa básico mais forte: - Log P: 1,342 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,918 (Moderada)	[M+H] ⁺	411,1978	121,0648; 253,1223; 91,0542; 391,1915; 95,0491		

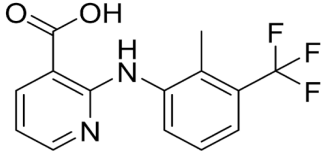
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Anti-Inflamatórios/Não Esteroidais						
Ácido Mefenâmico	Fórmula molecular: C ₁₅ H ₁₅ NO ₂	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	242,1176; 240,1030	224,1070; 209,0835; 180,0808; 208,0757; 181,0886	196,1132; 192,0819; 180,0819; 194,0975; 179,0866	
Número de registro CAS: 61-68-7	Massa monoisotópica (Da): 241.1097					
ChemSpider ID: 3904	pKa ácido mais forte: 2,47					
PubChem CID: 4044	pKa básico mais forte: 5,04					
	Log P: 4,402					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,068 (Moderada)					

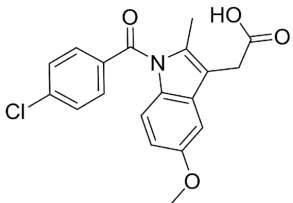
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Ácido Tolfenâmico</i> Número de registro CAS: 13710-19-5 ChemSpider ID: 3904 PubChem CID: 610479 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₂ClNO₂ Massa monoisotópica (Da): 261,0551 pKa ácido mais forte: 4,17 pKa básico mais forte: 1,8 Log P: 5,488 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,301 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	262,0629; 260,0484	180,0804; 229,0281; 244,0517; 209,0837; 208,0763	216,0575; 228,0211; 242,0367; 107,0496	

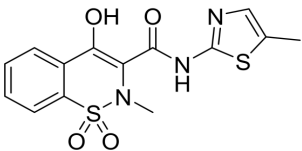
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Carprofeno</i> Número de registro CAS: 53716-49-7 ChemSpider ID: 2483 PubChem CID: 2581 	Fórmula molecular: C₁₅H₁₂ClNO₂ Massa monoisotópica (Da): 273,0551 pKa ácido mais forte: 4,11 pKa básico mais forte: - Log P: 3,876 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,876 (baixa)	[M-H] ⁻	272,0484		228,0586; 226,0429; 190,0662; 188,0506; 162,0349	

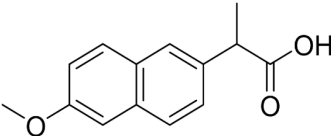
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Cetoprofeno</i> Número de registro CAS: 22071-15-4 ChemSpider ID: 3693 PubChem CID: 3825 	Fórmula molecular: C₁₆H₁₄O₃ Monoisotopic mass (Da): 254,0938 pKa ácido mais forte: 4 pKa básico mais forte: - Log P: 3,613 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,854 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	255,1016; 253,0870	105,0335; 209,0961; 95,0491; 255,1016; 105,0447	197,0608; 185,0608; 169,0660; 209,0961; 194,0726	

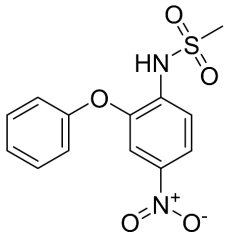
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Diclofenaco</i> Número de registro CAS: 15307-86-5 ChemSpider ID: 2925 PubChem CID: 3033 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₁Cl₂NO₂ Massa monoisotópica (Da): 295,0161 pKa ácido mais forte: 4,01 pKa básico mais forte: -1,08 Log P: 4,259 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,298 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	296,0240; 294,0094	214,0418; 215,0496; 250,0185; 169,0648; 278,0134	250,0185; 214,0418; 178,0651	

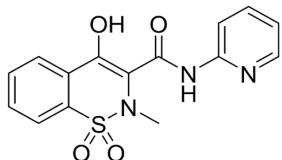
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Flunixin</i> Número de registro CAS: 38677-85-9 ChemSpider ID: 34911 PubChem CID: 38081 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₁F₃N₂O₂ Massa monoisotópica (Da): 296,0767 pKa ácido mais forte: 0,89 pKa básico mais forte: 5,37 Log P: 3,458 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,995 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	297,0845; 295,0700	279,0737; 277,0782; 264,0505; 259,0675; 236,0556	251,0802; 209,0520; 189,0458; 138,0349; 74,0037	

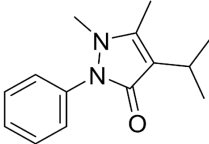
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Indometacina</i> Número de registro CAS: 53-86-1 ChemSpider ID: 3584 PubChem CID: 3715 	Fórmula molecular: C₁₉H₁₆ClNO₄ Massa monoisotópica (Da): 357,0762 pKa ácido mais forte: 4,38 pKa básico mais forte: - Log P: 3,53 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,252 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	358,0841; 356,0695	138,9945; 139,0053; 75,0229; 74,0151; 174,0913	312,0797; 297,0562; 282,0328; 158,0611; 252,0222	

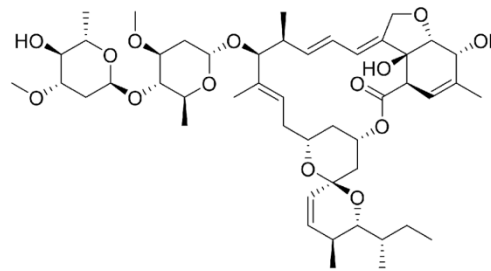
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Meloxicam</i> Número de registro CAS: 71125-38-7 ChemSpider ID: 10442740 PubChem CID: 54677470 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ Massa monoisotópica (Da): 351,0342 pKa ácido mais forte: 4,87 pKa básico mais forte: 0,47 Log P: 1,329 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,947 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	352,0420; 350,0275	115,0324; 68,9793; 73,0106; 141,0117; 88,0215	146,0610; 286,0656; 113,0179; 119,0502; 97,9944	

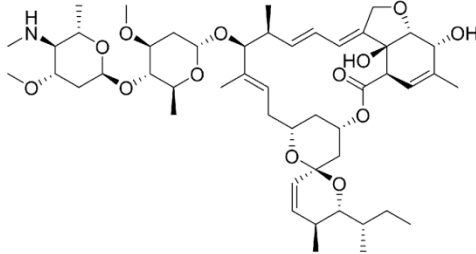
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Naproxeno</i> Número de registro CAS: 22204-53-1 ChemSpider ID: 137720 PubChem CID: 156391 	Fórmula molecular: C ₁₄ H ₁₄ O ₃ Massa monoisotópica (Da): 230,0938 pKa ácido mais forte: 4,24 pKa básico mais forte: - Log P: 2,986 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,447 (alta)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	231,1016; 229,0870	185,0961; 170,0726; 141,0699; 154,0777; 153,0699	169,0659; 170,0737; 139,0553; 141,0710; 115,0553	

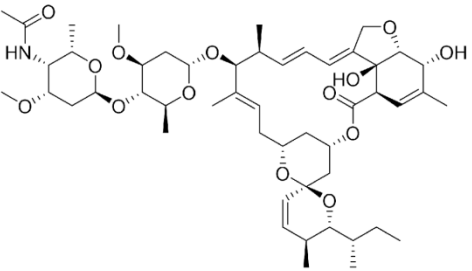
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Nimesulida</i> Número de registro CAS: 51803-78-2 ChemSpider ID: 4339 PubChem CID: 4495 	Fórmula molecular: C₁₃H₁₂N₂O₅S Massa monoisotópica (Da): 308,0461 pKa ácido mais forte: 6,56 pKa básico mais forte: - Log P: 1,787 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,654 (alta)	[M-H] ⁻	307,0394		307,0394; 229,0619; 198,0561; 122,0248; 78,9859	

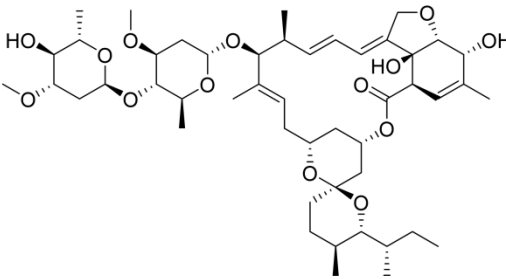
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Piroxicam</i> Número de registro CAS: 36322-90-4 ChemSpider ID: 10442653 PubChem CID: 54676228 	Fórmula molecular: C₁₅H₁₃N₃O₄S Massa monoisotópica (Da): 331,0621 pKa ácido mais forte: 5,06 pKa básico mais forte: 3,89 Log P: 0,39 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,269 (alta)	[M+H] ⁺	332,0700	96,0444; 95,0604; 136,0867; 121,0396; 78,0338		

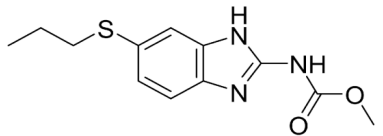
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Propifenazona</i> Número de registro CAS: 479-92-5 ChemSpider ID: 3646 PubChem CID: 3778 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₈N₂O Massa monoisotópica (Da): 230,1414 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 0,67 Log P: 2,074 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,757 (alta)	[M+H] ⁺	231,1492	146,0964; 189,1022; 112,1121; 95,0491; 82,0651		

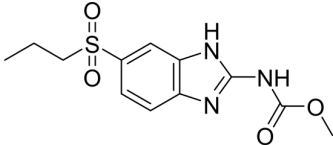
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Antiparasitários						
Avermectina B _{1a} /Abamectina B _{1a}	Fórmula molecular: C ₄₈ H ₇₂ O ₁₄	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻ ;	873,4995; 871,4849;	69,0335; 145,0859;	229,1081; 85,0295;	[M+Na] ⁺ 69,0335;
Número de registro CAS: 65195-55-3	Massa monoisotópica (Da): 872,4917	[M+Na] ⁺ ; [M+NH ₄] ⁺	895,4814; 890,5260	113,0597; 305,2111; 193,1587	84,0217; 67,0189; 835,4638	145,0859; 113,0597; 305,2111; 193,1587
ChemSpider ID: 10286553	pKa ácido mais forte: 12,47					[M+NH ₄] ⁺ 305,2111;
PubChem CID: 66434889	pKa básico mais forte: -					113,0597; 69,0335; 95,0491; 145,0859
		Log P: 5,848				
		Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,844 (Moderada)				

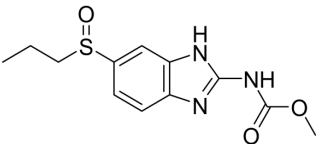
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Emamectina</i> (<i>Emamectina B_{1a}</i>) Número de registro CAS: 119791-41-2 ChemSpider ID: 9311801 PubChem CID: 11549937	Fórmula molecular: C₄₉H₇₅NO₁₃ Massa monoisotópica (Da): 885,5233 pKa ácido mais forte: 12,47 pKa básico mais forte: -	[M+H]⁺; [M-H]⁻	886,5311; 884,5166	158,1176; 82,0651; 67,0417; 126,0913; 91,0542	242,1398; 84,0217; 97,0659; 848,4954; 840,5267	
	Log P: 6,724 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,079 (alta)					

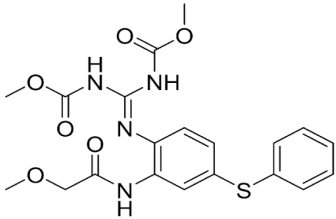
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Eprinomectina</i> (<i>Eprinomectina B_{1a}</i>) Número de registro CAS: 133305-88-1 ChemSpider ID: 16736607 PubChem CID: 6444397 	Fórmula molecular: C₅₀H₇₅NO₁₄ Massa monoisotópica (Da): 913,5182 pKa ácido mais forte: 12,49 pKa básico mais forte: -1,34 Log P: 5,56 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,915 (Moderada)	[M+H]⁺; [M+Na]⁺	914,5260; 936,5080	186,1125; 112,0757; 154,0863; 68,0495; 67,0542		[M+Na]⁺ 186,1125; 112,0757; 154,0863; 68,0495; 67,0542

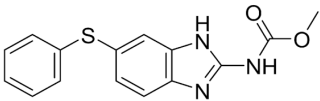
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Ivermectin B_{1a}/22,23-Dihidro-avermectina B₁</i>	Fórmula molecular: C ₄₈ H ₇₄ O ₁₄	[M+H] ⁺ ; [M+Na] ⁺ ; [M+NH ₄] ⁺	875,5151; 897,4971; 892,5417	569,3473; 307,2268; 714,4337; 570,3551		[M+Na] ⁺ 713,4259; 569,3473; 307,2268; 714,4337; 570,3551
Número de registro CAS: 70288-86-7	Massa monoisotópica (Da): 874,5073					
ChemSpider ID: 7988461	pKa ácido mais forte: 12,47					
PubChem CID: 6321424	pKa básico mais forte: -					[M+NH ₄] ⁺ 569,3473; 307,2268; 95,0491; 113,0597; 69,0335
		Log P: 5,826				
		Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): 1,957 (alta)				

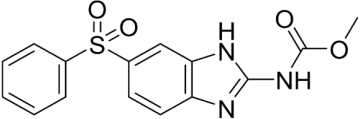
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Albendazol</i> Número de registro CAS: 54965-21-8 ChemSpider ID: 1998 PubChem CID: 2082 	Fórmula molecular: C₁₂H₁₅N₃O₂S Massa monoisotópica (Da): 265,0880 pKa ácido mais forte: 9,68 pKa básico mais forte: 4,21 Log P: 3,205 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,382 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	266,0958; 264,0812	234,0692; 192,0224; 159,0427; 191,0148; 131,0478	189,0002; 232,0550; 159,9975; 161,0053; 81,9757	

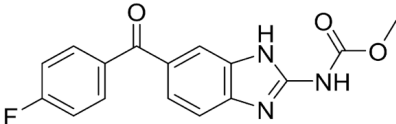
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Albendazol (Albendazol sulfona)</i> Número de registro CAS: 75184-71-3 ChemSpider ID: 48031 PubChem CID: 53174 	Fórmula molecular: C₁₂H₁₅N₃O₄S Massa monoisotópica (Da): 297,0778 pKa ácido mais forte: 8,72 pKa básico mais forte: 2,74 Log P: 1,673 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,437 (alta)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	298,0856; 296,0711	266,0591; 131,0478; 224,0122; 159,0424; 191,0325	264,0448; 157,0282; 129,0332; 115,0301; 133,0282	

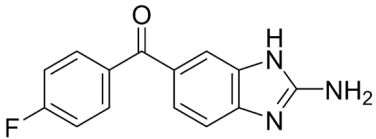
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Albendazol (Albendazol sulfóxido)</i> Número de registro CAS: 54029-12-8 ChemSpider ID: 75767 PubChem CID: 83969 	Fórmula molecular: C₁₂H₁₅N₃O₃S Massa monoisotópica (Da): 281,0829 pKa ácido mais forte: 9,26 pKa básico mais forte: 3,58 Log P: 1,566 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,389 (alta)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	282,0907; 280,0761	240,0435; 208,0174; 191,0688; 159,0427; 191,0148	204,9951; 248,0499; 173,0231; 129,0332; 65,0145	

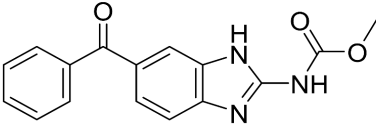
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Febantel</i> Número de registro CAS: 58306-30-2 ChemSpider ID: 4514715 PubChem CID: 135449328 	Fórmula molecular: C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₆ S Massa monoisotópica (Da): 446,1255 pKa ácido mais forte: 9,48 pKa básico mais forte: - Log P: 3,166 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,682 (baixa)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	447,1333; 445,1187	415,1071; 383,0809; 280,0539; 116,0369; 109,0106	298,0643; 266,0393; 189,0001; 159,9975; 161,0053	

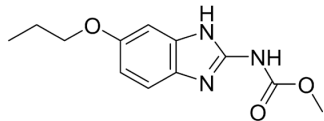
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Fenbendazole</i> Número de registro CAS: 43210-67-9 ChemSpider ID: 3217 PubChem CID: 3334 	Fórmula molecular: C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O ₂ S Massa monoisotópica (Da): 299,0723 pKa ácido mais forte: 9,59 pKa básico mais forte: 4,06 Log P: 3,99 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -5,36 (baixa)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	300,0801; 298,0656	268,0536; 190,0068; 159,0426; 109,0106; 131,0478	266,0394; 189,0002; 159,9975; 161,0053; 81,9757	

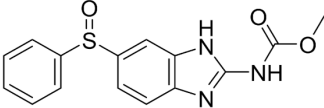
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Albendazol</i> (<i>Fenbendazole sulfona</i>) Número de registro CAS: 54029-20-8 ChemSpider ID: 142389 PubChem CID: 162136 	Fórmula molecular: C₁₅H₁₃N₃O₄S Massa monoisotópica (Da): 331,0621 pKa ácido mais forte: 8,79 pKa básico mais forte: 2,82 Log P: 2,756 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,397 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	332,0700; 330,0554	300,0437; 159,0427; 131,0478; 104,0369; 77,0260	298,0292; 160,0152; 129,0332; 115,0301; 106,0173	

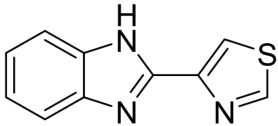
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Flubendazol</i> Número de registro CAS: 31430-15-6 ChemSpider ID: 32932 PubChem CID: 35802 	Fórmula molecular: C₁₆H₁₂FN₃O₃ Massa monoisotópica (Da): 313,0857 pKa ácido mais forte: 9,17 pKa básico mais forte: 3,42 Log P: 3,403 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -5,207 (baixa)	[M+H] ⁺	314,0936	74,0150; 282,0673; 123,0241; 123,0353; 75,0229		

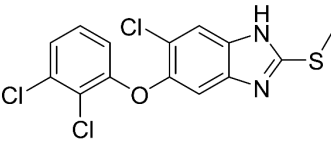
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Flubendazol (2-Aminoflubendazol)</i> Número de registro CAS: 82050-13-3 ChemSpider ID: 22797878 PubChem CID: 57358774 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₀FN₃O Massa monoisotópica (Da): 255,0802 pKa ácido mais forte: 12,01 pKa básico mais forte: 6,35 Log P: 2,717 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,857 (baixa)	[M+H] ⁺	256,0881	256,0881; 123,0241; 113,0396; 123,0353; 75,0229		

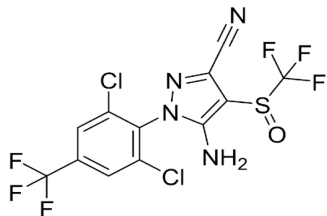
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Mebendazol</i> Número de registro CAS: 31431-39-7 ChemSpider ID: 3890 PubChem CID: 4030 	Fórmula molecular: C₁₆H₁₃N₃O₃ Massa monoisotópica (Da): 295,0951 pKa ácido mais forte: 9,17 pKa básico mais forte: 3,42 Log P: 3,26 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,937 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	296,1030; 294,0884	264,0768; 130,0400; 104,0369; 95,0491; 105,0447	262,0622; 129,0332; 115,0302; 160,0152; 106,0173	

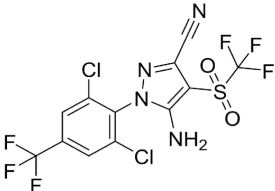
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Oxibendazol</i> Número de registro CAS: 20559-55-1 ChemSpider ID: 4461 PubChem CID: 4622 	Fórmula molecular: C₁₂H₁₅N₃O₃ Massa monoisotópica (Da): 249,1108 pKa ácido mais forte: 10 pKa básico mais forte: 4,73 Log P: 2,522 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,412 (alta)	[M+H] ⁺	250,1186	218,0924; 176,0455; 148,0505; 81,0335; 80,0495		

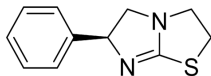
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Oxifendazole</i> Número de registro CAS: 53716-50-0 ChemSpider ID: 37316 PubChem CID: 40854 	Fórmula molecular: C₁₅H₁₃N₃O₃S Massa monoisotópica (Da): 315,0672 pKa ácido mais forte: 9,26 pKa básico mais forte: 3,57 Log P: 2,615 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,359 (Moderada)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	316,0750; 314,0605	284,0488; 191,0689; 223,0576; 299,0723; 159,0427	282,0332; 204,9954; 237,0203; 173,0233	

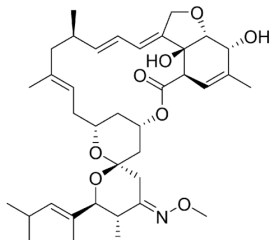
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Tiabendazole</i> Número de registro CAS: 148-79-8 ChemSpider ID: 5237 PubChem CID: 5430 	Fórmula molecular: C₁₀H₇N₃S Massa monoisotópica (Da): 201,0355 pKa ácido mais forte: 10,28 pKa básico mais forte: 4,08 Log P: 2,329 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,097 (alta)	[M+H] ⁺	202,0433	175,0324; 131,0604; 65,0386; 92,0495; 104,0495		

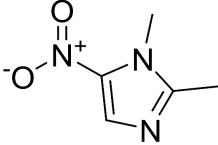
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Triclabendazol</i> Número de registro CAS: 68786-66-3 ChemSpider ID: 45565 PubChem CID: 50248 	Fórmula molecular: C₁₄H₉Cl₃N₂OS Massa monoisotópica (Da): 357,9496 pKa ácido mais forte: 10,46 pKa básico mais forte: 4,54 Log P: 5,884 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -7,325 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	358,9574; 356,9428	343,9339; 273,9962; 198,9727; 170,9779; 242,0241	196,9582; 65,9986; 341,9194; 211,9817; 152,9861	

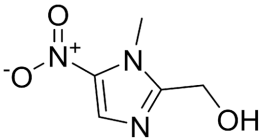
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Fipronil</i> Número de registro CAS: 120068-37-3 ChemSpider ID: 3235 PubChem CID: 3352 	Fórmula molecular: C₁₂H₄Cl₂F₆N₄OS Massa monoisotópica (Da): 435,9382 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 0,18 Log P: 4,489 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -5,959 (baixa)	[M-H] ⁻	434,9314		329,9596; 349,9585; 183,0176; 163,0113; 143,0051	

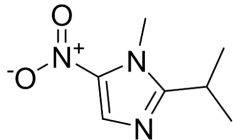
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Fipronil (Fipronil sulfona)</i> Número de registro CAS: 120068-36-2 ChemSpider ID: 2336427 PubChem CID: 3078139 	Fórmula molecular: C₁₂H₄Cl₂F₆N₄O₂S Massa monoisotópica (Da): 451,9331 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: -0,45 Log P: 4,596 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -5,967 (baixa)	[M-H] ⁻	450,9263		414,9497; 281,9923; 243,9894; 218,0097; 148,0077	

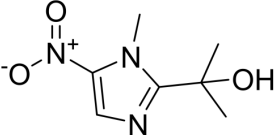
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Levamisol</i> Número de registro CAS: 14769-73-4 ChemSpider ID: 25037 PubChem CID: 26879 	Fórmula molecular: C₁₁H₁₂N₂S Massa monoisotópica (Da): 204,0716 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 11,58 Log P: 2,358 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,223 (alta)	[M+H] ⁺	205,0794	178,0685; 91,0542; 123,0263; 118,0651; 117,0699		

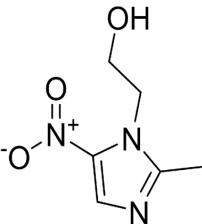
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Moxidectina</i> Número de registro CAS: 113507-06-5 ChemSpider ID: 22901017 PubChem CID: 16760141 	Fórmula molecular: C₃₇H₅₃NO₈ Massa monoisotópica (Da): 639,3766 pKa ácido mais forte: 12,55 pKa básico mais forte: 2,01 Log P: 5,67 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -6,539 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻; [M+Na]⁺	640,3844; 638,3698; 662,3663	91,0542; 528,2956; 98,0600; 199,1117; 498,2847	528,2956	

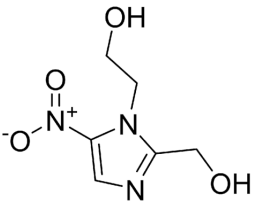
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Dimetridazol</i> Número de registro CAS: 551-92-8 ChemSpider ID: 2980 PubChem CID: 3090 	Fórmula molecular: C₅H₇N₃O₂ Massa monoisotópica (Da): 141,0533 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 2,9 Log P: 0,231 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,286 (alta)	[M+H] ⁺	142.0611	112,0631; 95,0604; 81,0447; 97,0396; 96,0682		

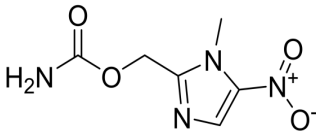
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Dimetridazol</i> (<i>Dimetridazol Hidróxido/HMMNI</i>) Número de registro CAS: 936-05-0 ChemSpider ID: 484517 PubChem CID: 557356 	Fórmula molecular: C₅H₇N₃O₃ Massa monoisotópica (Da): 157,0482 pKa ácido mais forte: 13,8 pKa básico mais forte: 1,36 Log P: -0,586 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): 0,103 (alta)	[M+H] ⁺	158,0560	140,0455; 66,0338; 69,0447; 67,0417; 94,0525		

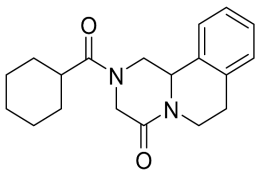
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>lpronidazol</i> Número de registro CAS: 14885-29-1 ChemSpider ID: 25097 PubChem CID: 26951 	Fórmula molecular: C ₇ H ₁₁ N ₃ O ₂ Massa monoisotópica (Da): 169,0846 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 2,66 Log P: 1,474 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -1,173 (alta)	[M+H] ⁺	170,0924	109,0760; 84,0808; 124,0995; 96,0682; 125,0709		

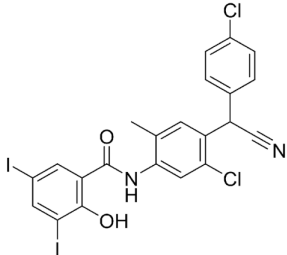
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Ipronidazol (Ipronidazol Hidróxido)</i> Número de registro CAS: 35175-14-5 ChemSpider ID: 520172 PubChem CID: 598402 	Fórmula molecular: C₇H₁₁N₃O₃ Massa monoisotópica (Da): 185,0795 pKa ácido mais forte: 13,54 pKa básico mais forte: 1,4 Log P: 0,415 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,751 (alta)	[M+H] ⁺	186,0873	168,0767; 82,0651; 186,0873; 121,0760; 138,0788		

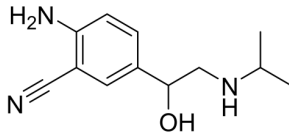
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metronidazol</i> Número de registro CAS: 443-48-1 ChemSpider ID: 4029 PubChem CID: 4173 	Fórmula molecular: C₆H₉N₃O₃ Massa monoisotópica (Da): 171,0638 pKa ácido mais forte: 15,42 pKa básico mais forte: 2,81 Log P: -0,459 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,16 (alta)	[M+H] ⁺	172,0717	128,0455; 82,0525; 81,0447; 111,0427; 98,0475		

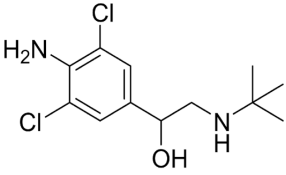
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Metronidazol (Metronidazol Hidróxido)</i> Número de registro CAS: 4812-40-2 ChemSpider ID: 108713 PubChem CID: 121858 	Fórmula molecular: C₆H₉N₃O₄ Massa monoisotópica (Da): 187,0588 pKa ácido mais forte: 13,77 pKa básico mais forte: 1,27 Log P: -1,277 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): 0,237 (alta)	[M+H] ⁺	188,0666	144,0405; 126,0298; 123,0554; 68,0495; 80,0369		

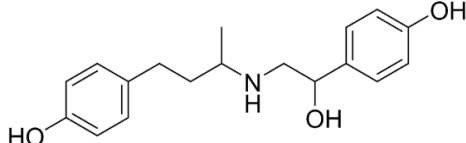
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Ronidazol</i> Número de registro CAS: 7681-76-7 ChemSpider ID: 4915 PubChem CID: 5094 	Fórmula molecular: C₆H₈N₄O₄ Massa monoisotópica (Da): 200,0540 pKa ácido mais forte: 13,97 pKa básico mais forte: 1,34 Log P: -0,479 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -0,46 (alta)	[M+H]⁺; [M+Na]⁺	201,0618; 223,0438	140,0455; 67,0417; 66,0338; 110,0475; 94,0525		[M+Na]⁺ 199,9941; 144,9883; 162,9988

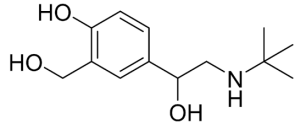
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Praziquantel</i> Número de registro CAS: 55268-74-1 ChemSpider ID: 4722 PubChem CID: 4891 	Fórmula molecular: C₁₉H₂₄N₂O₂ Massa monoisotópica (Da): 312,1832 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: -0,6 Log P: 2,302 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,586 (baixa)	[M+H] ⁺	313,1911	203,1179; 174,0913; 132,0808; 129,0699; 83,0855		

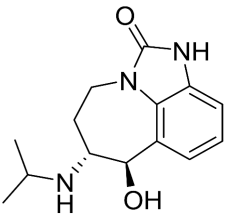
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Closantel</i> Número de registro CAS: 57808-65-8 ChemSpider ID: 38827 PubChem CID: 42574 	Fórmula molecular: C₂₂H₁₄Cl₂I₂N₂O₂ Massa monoisotópica (Da): 661,8516 pKa ácido mais forte: 6,41 pKa básico mais forte: - Log P: 7,713 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -6,977 (baixa)	[M+H]⁺; [M-H]⁻	662,8595; 660,8449	264,0339; 194,0964; 635,8485; 214,0418; 534,8094	126,9050; 344,8279; 532,9315; 315,0086; 279,0320	

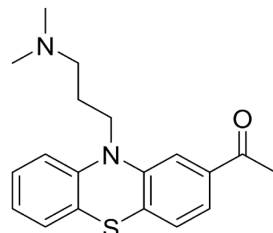
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Betagonistas						
Cimaterol	Fórmula molecular: C ₁₂ H ₁₇ N ₃ O	[M+H] ⁺	220,1444	202,1331; 160,0863; 116,0495; 143,0599; 89,0386		
Número de registro CAS: 54239-37-1	Massa monoisotópica (Da): 219,1366					
ChemSpider ID: 2653	pKa ácido mais forte: 14,11					
PubChem CID: 2755	pKa básico mais forte: 9,57					
	Log P: 0,702					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -1,605 (alta)					

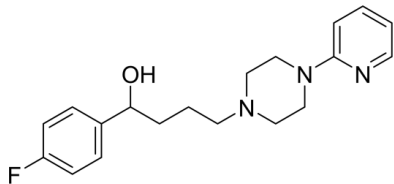
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Clembuterol</i> Número de registro CAS: 37148-27-9 ChemSpider ID: 2681 PubChem CID: 2783 	Fórmula molecular: C₁₂H₁₈Cl₂N₂O Massa monoisotópica (Da): 276,0791 pKa ácido mais forte: 14,06 pKa básico mais forte: 9,63 Log P: 2,334 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,992 (alta)	[M+H] ⁺	277,0869	203,0135; 132,0682; 259,0763; 168,0449; 205,0118		

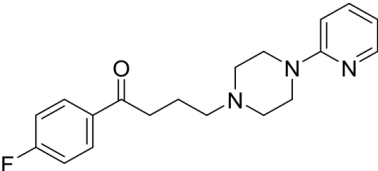
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Ractopamina</i> Número de registro CAS: 97825-25-7 ChemSpider ID: 50604 PubChem CID: 56052 	Fórmula molecular: C₁₈H₂₃NO₃ Massa monoisotópica (Da): 301,1673 pKa ácido mais forte: 9,19 pKa básico mais forte: 9,89 Log P: 2,204 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,46 (alta)	[M+H] ⁺	302,1751	107,0491; 284,1645; 164,1070; 121,0648; 136,0757		

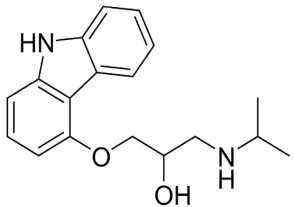
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Salbutamol</i> Número de registro CAS: 18559-94-9 ChemSpider ID: 1999 PubChem CID: 2083 	Fórmula molecular: C ₁₃ H ₂₁ NO ₃ Massa monoisotópica (Da): 239,1516 pKa ácido mais forte: 10,12 pKa básico mais forte: 9,4 Log P: 0,344 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -0,796 (alta)	[M+H] ⁺ ; [M-H] ⁻	240,1594; 238,1449	222,1489; 166,0864; 148,0758; 121,0648; 91,0542	218,1187; 220,1343; 190,1237; 144,0455; 134,0373	

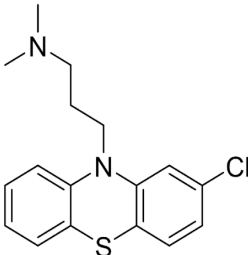
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Zilpaterol</i> Número de registro CAS: 117827-79-9 ChemSpider ID: 2343170 PubChem CID: 25218684 	Fórmula molecular: C₁₄H₁₉N₃O₂ Massa monoisotópica (Da): 261,1472 pKa ácido mais forte: 12,97 pKa básico mais forte: 9,14 Log P: 0,84 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,459 (alta)	[M+H] ⁺	262,1550	244,1442; 202,0974; 185,0709; 157,0760; 130,0651		

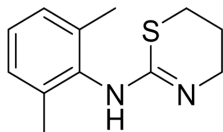
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Sedativos						
Acepromazina	Fórmula molecular: C ₁₉ H ₂₂ N ₂ OS	[M+H] ⁺	327,1526	254,0627;		
Número de registro CAS: 61-00-7	Monoisotopic mass (Da): 326,1447			239,0757;		
ChemSpider ID: 5852	pKa ácido mais forte: -			86,0968;		
PubChem CID: 6077	pKa básico mais forte: 9,11			178,0651;		
	Log P: 3,489			150,0464		
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -4,437 (Moderada)					

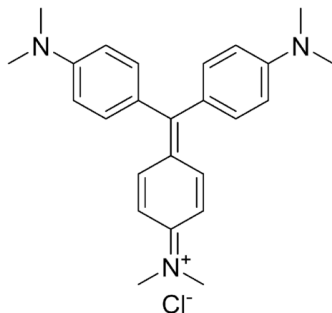
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Azapero1</i> Número de registro CAS: 2804-05-9 ChemSpider ID: 2338342 PubChem CID: 3080589 	Fórmula molecular: C₁₉H₂₄FN₃O Massa monoisotópica (Da): 329,1898 pKa ácido mais forte: 14,44 pKa básico mais forte: 8,75 Log P: 3,119 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -2,692 (alta)	[M+H] ⁺	330,1976	312,1869; 192,1183; 149,1074; 147,0917; 121,0762		

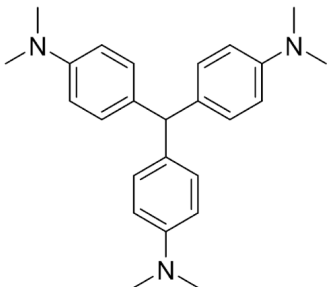
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Azaperona</i> Número de registro CAS: 1649-18-9 ChemSpider ID: 14695 PubChem CID: 15443 	Fórmula molecular: C₁₉H₂₂FN₃O Massa monoisotópica (Da): 327,1741 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 8,31 Log P: 3,206 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -3,149 (alta)	[M+H] ⁺	328,1820	165,0710; 149,1073; 147,0917; 121,0762; 123,0241		

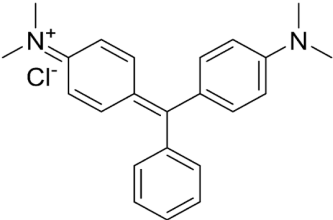
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Carazolol</i> Número de registro CAS: 57775-29-8 ChemSpider ID: 64783 PubChem CID: 71739 	Fórmula molecular: C₁₈H₂₂N₂O₂ Massa monoisotópica (Da): 298,1676 pKa ácido mais forte: 14,03 pKa básico mais forte: 9,27 Log P: 2,712 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,379 (Moderada)	[M+H] ⁺	299,1754	194,0964; 139,0542; 116,1070; 89,0386; 74,0600		

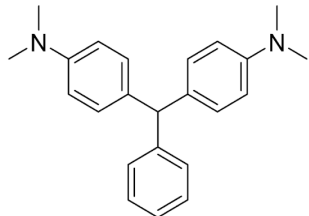
Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				$[M+H]^+$	$[M-H]^-$	Outros
<i>Clorpromazina</i> Número de registro CAS: 50-53-3 ChemSpider ID: 2625 PubChem CID: 2726 	Fórmula molecular: $C_{17}H_{19}ClN_2S$ Massa monoisotópica (Da): 318,0952 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 9,2 Log P: 4,535 Solubilidade intrínseca ($mg\ mL^{-1}$): -4,848 (baixa)	$[M+H]^+$	319,1030	86,0964; 246,0139; 319,1030; 214,0418; 239,0763		

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Prospecting sedatives						
Xilazina	Fórmula molecular: C ₁₂ H ₁₆ N ₂ S	[M+H] ⁺	221,1107	164,0528; 105,0699; 95,0491; 90,0372; 71,9902		
Número de registro CAS: 7361-61-7	Massa monoisotópica (Da): 220,1029					
ChemSpider ID: 5505	pKa ácido mais forte: -					
PubChem CID: 5707	pKa básico mais forte: 9,54					
	Log P: 3,633					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -3,572 (Moderada)					

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (m/z teórica)	Íons Fragmentos (m/z)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
Corantes						
Cristal Violeta/Violeta de Metila/Violeta Genciana	Fórmula molecular: C ₂₅ H ₃₀ N ₃	[M] ⁺	372,2434			[M] ⁺ 356,2121; 328,1934; 239,0855; 340,1808; 268,1121
Número de registro CAS: 548-62-9	Massa monoisotópica (Da): 372,2434					
ChemSpider ID: 10588	pKa ácido mais forte: -					
PubChem CID: 11057	pKa básico mais forte: 4,83					
	Log P: 1,396					
	Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -					

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Cristal Violeta/Violeta Genciana (Leuco cristal Violeta)</i> Número de registro CAS: 603-48-5 ChemSpider ID: 62270 PubChem CID: 69048 	Fórmula molecular: C₂₅H₃₁N₃ Massa monoisotópica (Da): 373,2513 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 5,36 Log P: 5,81 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,153 (Moderada)	[M+H] ⁺	374,2591	358,2278; 239,1543; 237,1386; 165,0699; 152,0621		

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico- químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Verde Malaquita</i> Número de registro CAS: 569-64-2 ChemSpider ID: 10820 PubChem CID: 11294 	Fórmula molecular: C ₂₃ H ₂₅ N ₂ Massa monoisotópica (Da): 329,2012 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 4,52 Log P: 1,287 Solubilidade intrínseca (mg mL ⁻¹): -	[M] ⁺	329,2012			[M] ⁺ 313,1699; 208,1121; 165,0699; 239,0855; 163,0542

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Propriedades Físico-químicas	Íon Selecionado	Íon Precursor (<i>m/z</i> teórica)	Íons Fragmentos (<i>m/z</i>)		
				[M+H] ⁺	[M-H] ⁻	Outros
<i>Metabólito do Verde Malaquita (Leuco Verde Malaquita)</i> Número de registro CAS: 129-73-7 ChemSpider ID: 60551 PubChem CID: 67215 	Fórmula molecular: C₂₃H₂₆N₂ Massa monoisotópica (Da): 330,2091 pKa ácido mais forte: - pKa básico mais forte: 5,17 Log P: 5,702 Solubilidade intrínseca (mg mL⁻¹): -4,376 (Moderada)	[M+H] ⁺	331,2169	239,1543; 223,1230; 165,0699; 153,0699; 152,0621		

Os valores foram calculados por meio de dados online retirados do Chemicalize: log P: coeficiente de partição *n*-octanol/água (CHEMAXON, 2022a); pKa: constante de dissociação ácido/base foram retiradas de previsões computacionais (CHEMAXON, 2022b); informação de solubilidade intrínseca: baixa: < 0,01 mg mL⁻¹; moderada: entre 0,01 e 0,06 mg mL⁻¹ e alta > 0,06 mg mL⁻¹ (CHEMAXON, 2022c). As estruturas químicas foram desenhadas usando o Chemdraw versão 18.1 (PERKIN ELMER INFORMATICS, 2019). Os números de identificação foram retirados do Chempider (CHEMSPIDER, 2022) e PubChem (NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE, 2022).

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Tempo de retenção (min)					
	Método A		Método B*			
			Extrato aquoso (Tubo 1)		Extrato orgânico (Tubo 2)	
	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻
Antimicrobianos/Aminoglicosídeos						
Amicacina						
Apramicina						
Dihidroestreptomicina						
Espectinomicina						
Estreptomicina						
Gentamicina C ₁						
Gentamicina C _{1a}						
Gentamicina C ₂ -C _{2a}						
Higromicina B						
Kanamicina A						
Neomicina B						
Tobramicina						
Antimicrobianos/Anfenicóis						
Cloranfenicol				8,53		
Florfenicol		7,19	7,27			
Tianfenicol		6,47		4,92		
Antimicrobianos/Beta-lactâmicos						
Amoxicilina						
Ampicilina		6,85		7,39		
Cefalexina		6,62		5,07		
Cefalônio				4,89		
Cefapirina		5,78		3,82		
Cefazolina				6,26		
Cefoperazona				8,15		
Cefquinoma		6,17		5,32		
Cloxacilina		9,55 ^a		11,08 ^b		
Dicloxacilina		9,85 ^b		11,36		
Nafcilina		9,84 ^c		9,20		
Oxacilina		9,38 ^a		9,79 ^c		
Penicilina G		7,26		9,96		
Penicilina V		9,45 ^a		10,48 ^c		
Antimicrobianos/Lincosamidas						

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Tempo de retenção (min)					
	Método A		Método B*			
	HESI ⁺	HESI ⁻	Extrato aquoso (Tubo 1)		Extrato orgânico (Tubo 2)	
	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻
Clindamicina	8,47		9,41			
Lincomicina		6,31	4,54			
Antimicrobianos/Macrolídeos						
Azitromicina			9,34			
Eritromicina A-H ₂ O	9,20		10,58 ^d			
Espiramicina I	7,35 ^e		9,34			
Tilmicosina		6,30	9,92			
Tilosina A	8,84		10,39			
Antimicrobianos/Quinolonas- Fluoroquinolonas						
Ácido Nalidíxico	8,89		10,09			
Ácido Oxolínico	8,12		8,90			
Ciprofloxacina	6,62		6,29			
Danofloxacina	6,63		6,78			
Difloxacina	6,83		7,72			
Enrofloxacina	6,62		6,94			
Flumequina	9,11		10,40			
Norfloxacina	6,56		6,07			
Sarafloxacina	6,94		7,62			
Antimicrobianos/Sulfonamidas						
Sulfacloropiridazina	6,99		6,49			
Sulfadiazina	5,54		2,41			
Sulfadimetoxina	7,94		9,52			
Sulfadoxina	7,15			7,21		
Sulfisoxazol/Sulfafurazol	7,25		8,03			
Sulfamerazina		6,19	3,97			
Sulfametazina/Sulfadimidina	6,68		5,19			
Sulfatiazol	5,86		3,65			
Sulfametoxazol	7,07		7,19			
Sulfaquinoxalina	8,09		9,67			
Antimicrobianos/Tetraciclinas						
Clortetraciclina	7,82		8,51			
Doxiciclina	6,80		6,21			
Oxitetraciclina		6,93				
Tetraciclina	8,35		6,21			
Antimicrobianos/Outras						

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Tempo de retenção (min)					
	Método A		Método B*			
	HESI ⁺	HESI ⁻	Extrato aquoso (Tubo 1)		Extrato orgânico (Tubo 2)	
	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻
Bromexina	9,06		10,41			
Dapsona	6,47		6,12			
Rifampicina		9,90		11,47		
Tiamulina	8,86		10,64			
Antimicrobianos Prospecção/Quinolonas- Fluoroquinolonas						
Marbofloxacina	6,23		5,60			
Antimicrobianos Prospecção/Macrolídeos						
Josamicina/Leucomicina A ₃			11,04			
Leucomicina/Leucomicina A ₅	8,98		10,61			
Tildipirosina	5,43				9,23	
Tulatromicina A	6,30		5,44			
Antimicrobianos Prospecção/Sulfonamidas						
Ftalilsulfatiazol		7,48	8,62			
Sulfacetamida/N-Sulfanilacetamida	5,62			1,46		
Sulfametoxipiridazina	6,78		5,75			
Antimicrobianos Prospecção/Outras						
Diminazeno	5,39					
Fosfomicina						
Isoniazida	1,35					
Novobiocina					10,58	
Rifaximina		10,35		11,75		
Aditivos Melhoradores de Desempenho						
Ácido dicloroisoevernínico		7,99		7,06		
Halquinol (7-Chloro-8 quinolinol)					9,98	
Halquinol (5,7-Dichloro-8-quinolinol)					10,58	
Halquinol (5-Chloro-8-hydroxyquinoline)					10,16	
Virginiamicina M ₁	9,60 ^a		10,96			
Anticoccidianos						
Amprólio						
Clopidol	6,40		2,94			
Diaveridina	6,12		4,68			
Decoquinato		13,46	13,49			
Diclazuril		11,02				10,55
Etopobato	8,65 ^a		9,33			
Lasalocida A						13,12

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Tempo de retenção (min)					
	Método A		Método B*			
	HESI ⁺	HESI ⁻	Extrato aquoso (Tubo 1)		Extrato orgânico (Tubo 2)	
	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻
Maduramicina						
Monensina A						
Narasina A						
4,4'-Dinitrocarbanilida – DNC		10,69				10,37
Robenidina	9,87				10,18	
Salinomicina	13,08 ^a			13,84		
Toltrazuril						
Trimetoprim	6,28				9,35	
Anti-inflamatórios/Esteroidais						
Prednisolona			10,03			
Prednisona			10,02			
Anti-inflamatórios Prospecção/Esteroidais						
Acetato de Isoflupredona						
/9-Fluoroprednisolona						
Flumetasona						
Anti-inflamatórios/Não Esteroidais						
Ácido Mefenâmico		11,99				10,70
Ácido Tolfenâmico		11,06				10,41
Carprofeno		11,08		11,93		
Cetoprofeno		9,96	11,22			
Diclofenaco				12,11		
Flunixina		11,05		11,13		
Indometacina				12,12		
Meloxicam		9,74	11,24			
Naproxeno						
Nimesulida		9,82		11,63		
Piroxicam	8,66		10,16			
Propifenazona	9,19		10,38			
Antiparasitários/Avermectinas						
Avermectina B _{1a} /Abamectina B _{1a}						
Doramectina						
Emamectina B _{1a}	11,48					
Eprinomectina B _{1a}						
Ivermectina B _{1a} /22,23-Dihidro-ivermectina B ₁						
Moxidectina					11,73	

Grupo/Classe – Substância Farmacologicamente Ativa	Tempo de retenção (min)					
	Método A		Método B*			
	HESI ⁺	HESI ⁻	Extrato aquoso (Tubo 1)		Extrato orgânico (Tubo 2)	
			HESI ⁺	HESI ⁻	HESI ⁺	HESI ⁻
Acepromazina	8,88		10,39			
Azaperol	7,04		6,12			
Azaperona	7,44		7,10			
Carazolol	7,58		9,19			
Clorpromazina	9,61		10,94			
Sedativos Prospecção						
Xilazina	7,01		6,51			
Corantes						
Cristal Violeta/Violeta de Metila/Violeta Genciana	9,68 ^f		11,87 ^f			
Metabólito do Cristal Violeta/Violeta de Metila/ Violeta Gencian (Leuco Cristal Violeta)			10,13			
Verde Malaquita	9,12 ^f					
Leuco Verde Malaquita	12,56		12,17			

Adutos: ^a[M+Na]⁺; ^b[(M-H-CH₃OH)]⁺; ^c[(M+H₂-CO)+H]⁺; ^d[M-H₂O+H]⁺; ^e[M+2H]²⁺; ^f[M]⁺. Abreviação: HESI⁺: fonte de ionização por eletrospray aquecida operada no modo positivo; HESI⁻: fonte de ionização por eletrospray aquecida operada no modo negativo; min: minutos. * No método B, os analitos marcados em cinza foram analisados pelo extrato orgânico.