



**UA Ig**

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS**

***EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE QUINOLONAS EM PORTUGAL  
CONTINENTAL ENTRE 2005 E 2014.***

**Tiago Miguel Abreu da Luz**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Prof<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria  
Pires Sebastião Ramalhinho

2017



**FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS**

***EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE QUINOLONAS EM PORTUGAL  
CONTINENTAL ENTRE 2005 E 2014.***

**Tiago Miguel Abreu da Luz**

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Prof<sup>a</sup> Doutora Isabel Maria  
Pires Sebastião Ramalhinho

2017

# ***EVOLUÇÃO DO CONSUMO DE QUINOLONAS EM PORTUGAL CONTINENTAL ENTRE 2005 E 2014.***

## **Declaração de autoria do trabalho**

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Tiago Miguel Abreu da Luz

---

## **Direitos de Cópia**

**Copyright ©:** (Tiago Miguel Abreu da Luz)

A Universidade do Algarve tem o direito perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

*Primeiro que tudo, gostaria de agradecer a Deus por ter estado estes anos todos ao meu lado. Foi sempre a minha fortaleza e a minha maior ajuda nesta etapa tão importante.*

*Em segundo lugar agradecer a toda a minha família, pelo suporte, força e incentivo alardeados, e pelos incentivadores estímulos que me transmitiram e dispensaram ao longo de todo este processo, não deixando de agradecer à minha noiva, Jéssica Ramos pelo suporte e pela paciência nesta caminhada.*

*Não posso deixar de passar o meu agradecimento ao André Marmelo, Hugo Pereira e André Oliveira pela amizade que demonstraram ao longo destes anos e do apoio que sempre me deram para concluir com sucesso o curso.*

*De seguida, agradecer à Prof<sup>a</sup> Doutora Isabel Ramalhinho, que me orientou e guiou durante árduos meses de trabalho, por toda a disponibilidade patenteada, preocupação, paciência, conselhos e enorme partilha ao longo desta etapa final. O meu muito obrigado!*

*Gostaria igualmente de agradecer a todos os docentes que contribuíram para a minha formação, pela sua disponibilidade, paciência e partilha de informações, que contribuíram de forma profícua para o meu crescimento académico, pessoal e profissional como farmacêutico.*

*Um especial agradecimento aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Algarve de Portimão e à Farmácia Palma Santos pelos momentos que me proporcionaram e por tudo o que me ensinaram ao longo dos estágios curriculares. A todos um muito obrigado, pela simpatia e amabilidade que me transmitiram. Enfatizando com agrado a contribuição enriquecedora que tiveram para a minha formação académica.*

*Por fim, um agradecimento muito especial ao INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, pela disponibilidade no fornecimento das bases de dados que permitiram analisar o consumo de quinolonas em Portugal Continental, tornando a sua execução inteiramente realizável.*

*Um grande e sincero obrigado!*

## **RESUMO**

Os antibióticos têm sido desde da década de 50 a referência para o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias patogénicas. O consumo inadequado deste grupo de fármacos e o desinvestimento da indústria farmacêutica neste campo provocou um declínio na efetividade terapêutica, abrindo portas ao aparecimento da resistência bacteriana.

Há uma clara correlação entre o volume de antibióticos prescritos a nível comunitário e a prevalência de estirpes bacterianas resistentes.

Cerca de 80% dos antibióticos destinam-se ao uso comunitário, estimando-se também que 20 a 50% de todos os antibióticos usados são inapropriados, levando ao aumento de efeitos secundários, maiores custos para o estado e aumento de resistências bacterianas. Para controlar estes fatores negativos é importante uma vigilância detalhada do consumo destes fármacos na comunidade, assim como uma estratégia para controlar o uso excessivo e indevido destes.

Este estudo tem como objetivo avaliar o consumo de quinolonas, em ambulatório, em Portugal Continental entre 2005 e 2014, de acordo com a venda de medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório aos utentes do Serviço Nacional de Saúde e subsistemas públicos. Foram utilizados dois métodos de avaliação de consumo, a DHD, expresso em DDD por 1000 habitantes e por dia, e o PHD, expresso em número de embalagens por 1000 habitantes e por dia.

Verificou-se uma diminuição do consumo de quinolonas em Portugal Continental, assim como em todas as regiões de saúde, entre 2005 e 2014. No entanto, nem todos os distritos acompanham a tendência nacional, sendo Portalegre o distrito com maior aumento do consumo. A ciprofloxacina é a quinolona mais consumida no país, sendo que a levofloxacina foi a quinolona que sofreu o maior aumento de consumo. Apesar da diminuição do consumo deste grupo de antibióticos, Portugal Continental continua a ter um consumo elevado quando comparado com outros países europeus.

**Palavras-Chave:** Antibióticos | Quinolonas | Consumo | Portugal Continental

## **ABSTRACT**

Since the 1950s, antibiotics have been the main treatment reference for infectious diseases caused by pathogenic bacteria. The inadequate consumption of this type of drugs, as well as the pharmaceutical industry's divestment in this area, has caused a severe decline on the therapeutics effectiveness, giving way to the appearance of bacterial resistance.

At community level, there is a clear correlation between the volume of prescribed antibiotics and the prevalence of resistant bacterial groups.

About 80% of all antibiotics are meant for community use, being estimated that from 20% to 50% of all prescribed antibiotics are inappropriate, leading to the increase of secondary effects, higher costs for the governments and the serious rise of bacterial resistance. In order to control these negative factors, detailed surveillance on the consumption of this type of medication is of the utmost importance, as well as having an orientating and controlling strategy to oppose the excessive and improper use of antibiotics.

The main purpose of this study centers itself in the process of evaluating the consumption of quinolones by outpatients in Continental Portugal between the years of 2005 and 2014, according to the sale of medicines that are reimbursed and dispensed on an outpatient basis to users of the SNS (the NHS equivalent) and respective public subsystems. Two methods of consumption evaluation were used: the DHD, expressed in DDD per 1000 inhabitants per day; and the PHD, expressed in number of packages per 1000 inhabitants per day.

In Continental Portugal, between 2005 and 2014, a decline on the quinolones consumption was confirmed. However, not all districts across the country follow the national trend, being Portalegre the district with the highest increase in consumption. Ciprofloxacin is the quinolone most consumed in the country, and Levofloxacin was the quinolone that suffered the greatest increase in consumption. Despite the decrease in consumption of this group of antibiotics, Continental Portugal continues to have a high consumption when compared to other European countries.

**Key Words:** Antibiotics | Quinolones | Consumption | Continental Portugal

## ÍNDICE GERAL

1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Contextualização histórica dos Antibióticos: .....	1
1.2 Definições, classes e mecanismos de ação dos Antibióticos: .....	4
1.2.1 Quinolonas: .....	6
1.3 Consumo de antibióticos:.....	11
1.3.1 Consumo de Quinolonas .....	18
2. CONSUMO DE QUINOLONAS EM REGIME DE AMBULATÓRIO DOS UTENTES DO SNS E SUBSISTEMAS PÚBLICOS .....	22
2.1 Introdução .....	22
2.2 Objetivos .....	24
2.3 Materiais e Métodos.....	24
2.4 Resultados .....	25
2.4.1 Evolução do consumo de Quinolonas em Portugal Continental .....	25
2.4.2 Consumo por Região de Saúde .....	31
2.4.3 Evolução do consumo de Quinolonas por molécula .....	34
2.5 Discussão .....	49
3. CONCLUSÃO .....	57
BIBLIOGRAFIA .....	58

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1	Breve visão histórica do desenvolvimento de antibióticos até à Cefalosporina	2
Figura 1.2	Quinolonas: As décadas de descoberta.....	3
Figura 1.3	Esquema dos mecanismos bioquímicos de resistência antimicrobiana.....	6
Figura 1.4	As várias moléculas de quinolonas comercializadas em Portugal.....	9
Figura 1.5	Mecanismos de resistência às quinolonas.....	11
Figura 1.6	Consumo de antibacterianos na comunidade segundo a classificação ATC3, nos países na EU/EEA, em 2014, expressos em DDD por 1000 habitantes e por dia.....	14
Figura 1.7	Distribuição em subgrupos do consumo de antibacterianos de uso sistémico na comunidade em Portugal no ano 2014.....	15
Figura 1.8	Uso total de quinolonas em 33 países Europeus em 2009 em DHD.....	19
Figura 2.1	Comparação entre o consumo de Quinolonas (DHD) em 2005 e 2014 por distrito em Portugal Continental.....	28
Figura 2.2	Evolução anual do consumo de Quinolonas entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	28
Figura 2.3	Comparação entre o consumo de Quinolonas (PHD) em 2005 e 2014 por distrito em Portugal Continental.....	30
Figura 2.4	Evolução anual do consumo de Quinolonas entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	30
Figura 2.5	Distribuição do consumo de Quinolonas por região de saúde (DHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	32
Figura 2.6	Evolução anual do consumo de Quinolonas por região de saúde (DHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	32

Figura 2.7	Distribuição do consumo de Quinolonas por região de saúde (PHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	33
Figura 2.8	Evolução anual do consumo de Quinolonas por região de saúde (PHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	34
Figura 2.9	Comparação entre o consumo de Quinolonas por molécula (DHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	35
Figura 2.10	Evolução anual do consumo de Quinolonas por molécula (DHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	36
Figura 2.11	Comparação entre o consumo de Quinolonas por molécula (PHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	37
Figura 2.12	Evolução anual do consumo de Quinolonas por molécula (PHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.....	37
Figura 2.13	Percentagem de consumo de cada molécula relativamente ao total do consumo de quinolonas (DHD) em Portugal Continental em 2005 e 2014.....	38
Figura 2.14	Consumo de Quinolonas (DHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2005.....	42
Figura 2.15	Consumo de Quinolonas (DHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2014.....	42
Figura 2.16	Consumo de Quinolonas (PHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2005.....	46
Figura 2.17	Consumo de Quinolonas (PHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2014.....	46
Figura 2.18	Evolução anual do consumo de cada geração de Quinolonas (DHD) entre 2005 e 2014.....	48
Figura 2.19	Evolução anual do consumo de cada geração de Quinolonas (DHD) entre 2005 e 2014.....	49

## **ÍNDICE DE MAPAS**

Mapa 1.1	Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) na Europa em 2014, expresso em DHD.....	13
Mapa 1.2	Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por distrito – 2000-2011.....	17
Mapa 1.3	Consumo de Quinolonas a nível europeu (J01M) na comunidade em 2014.....	20

## **ÍNDICE DE QUADROS**

Quadro 1.1	Principais grupos de Antibióticos e os seus Mecanismos de Ação.....	5
Quadro 2.1	Índice de envelhecimento por região em Portugal Continental, segundos dados do INE em 2014.....	54

## **ÍNDICE DE TABELAS**

Tabela 1.1	Classificação das quinolonas nas três gerações (Classificação ATC).....	7
Tabela 1.2	Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por distrito: 2000-2011.....	16
Tabela 1.3	Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por Região de Saúde: 2000-2011.....	17
Tabela 2.1	Evolução anual do consumo de Quinolonas (DHD) em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	27
Tabela 2.2	Evolução anual do consumo de Quinolonas (PHD) de Quinolonas em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	29
Tabela 2.3	Consumo de Quinolonas (DHD) por Região de Saúde em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	31
Tabela 2.4	Consumo de Quinolonas por molécula (PHD) por Região de Saúde em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	33
Tabela 2.5	Consumo de Quinolonas por molécula (DHD) em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	35
Tabela 2.6	Consumo de Quinolonas por molécula (PHD) em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	36
Tabela 2.7	Consumo de Quinolonas (DHD) por geração por distrito em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	40-41
Tabela 2.8	Consumo de Quinolonas (PHD) por geração por distrito em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	44-45
Tabela 2.9	Consumo de Quinolonas (DHD) por geração em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	47
Tabela 2.10	Consumo de Quinolonas (PHD) por geração em Portugal Continental entre 2005 e 2014.....	48

## ABREVIATURAS

ATC	Anatomical, Therapeutic and Chemical
DDD	Dose Diária Definida
DHD	DDD por 1000 habitantes e por dia
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
<i>et al</i>	E colegas
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
OMS	Organização Mundial de Saúde
PHD	Número de embalagens por 1000 habitantes e por dia

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Contextualização histórica dos Antibióticos:

Os antimicrobianos são provavelmente uma das formas de quimioterapia com mais sucesso na história da medicina. A sua descoberta permitiu salvar milhões de vidas, assim como controlar infeções que outrora foram as principais causas de mortalidade e morbidade nos humanos (1).

Durante o século XIX, em plena Revolução Industrial, o aumento de fluxo de pessoas para as cidades aumentou consideravelmente, ampliando significativamente as mortes por infeções, nomeadamente, a pneumonia, tuberculose, sífilis, difteria e diarreia. Além disso, as infeções pós-operatórias causadas pelas bactérias gram-positivas continuaram a ser uma causa de morte muito comum em meio hospitalar, apesar da introdução de antissépticos em 1867 (2).

A figura 1.1 apresenta a orientação cronológica do desenvolvimento de várias classes de antibióticos.

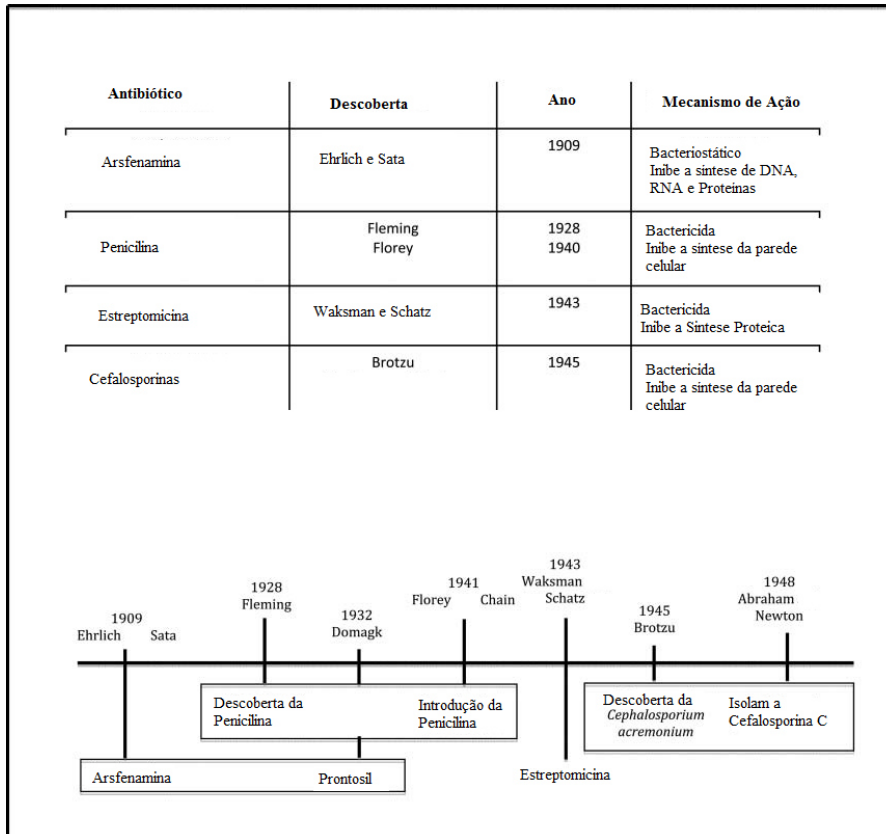
No início do século XX, enquanto trabalhava com uma extensa gama de corantes sintéticos, Paul Ehrlich verificou que algumas manchas eram específicas para certos micróbios, mas para outros não. Concluiu então, que podia ser sintetizado um composto químico de forma a exercer a sua ação apenas no parasita que estava hospedado no humano. Com base nesta ideia, a que deu o nome de “Magic Bullet”, Ehrlich iniciou, em 1904, um programa de triagem sistemática em larga escala de forma a encontrar um composto ativo contra a sífilis (3), tendo encontrado em 1909 a Arsfenamina, nome comercial Salvarsan (1). Em 1932, continuando os trabalhos de Ehrlich, dois químicos, Klarer e Mietzsch, descobriram a primeira sulfonamida, o Prontosil (2).

Em 1928, Alexander Fleming, bacteriologista Escocês, deixou uma cultura de estafilococos exposta no seu laboratório enquanto foi de férias. Quando regressou, verificou que existia bolor na placa de Petri e um espaço vazio entre os estafilococos e o bolor. Ao examinar o organismo ao microscópio constatou que, algo no bolor atacava as bactérias. Fleming identificou o bolor como *Penicillium notatum*, muito parecido ao bolor que cresce no pão. Após o seu cultivo num caldo e a sua posterior filtração, o bacteriologista encontrou uma substância que eliminava as bactérias à qual deu o nome de penicilina. Apesar da sua descoberta, Fleming não teve possibilidade de purificar a penicilina, tendo a sua purificação acontecido apenas em 1940, por Howard W. Florey e

Ernst B. Chain na Universidade de Oxford (4).

Entre 1940 e 1952, Selman Waksman isolou mais de 10 substâncias químicas com propriedades antimicrobianas. A mais famosa e influente, a estreptomicina, foi isolada em setembro de 1943, por um dos seus colaboradores, Albert Schatz, a partir de uma cultura de *Streptomyces griseus*. Foi o primeiro aminoglicosídeo descoberto, assim como o primeiro antibiótico para a cura da tuberculose.

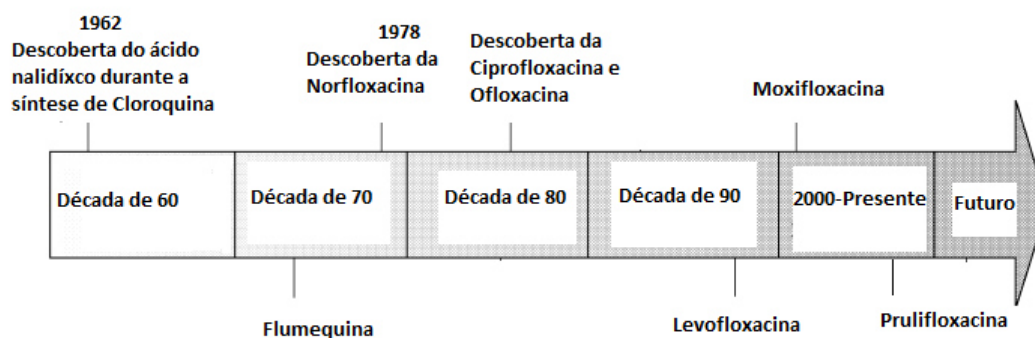
Em julho de 1945, Giuseppe Brotzu isolou um fungo identificado como *Cephalosporium acremonium* a partir das águas dos esgotos da cidade italiana de Cagliari. Esta descoberta começou com uma observação de cariz epidemiológico que intrigou Brotzu. A incidência de febre tifoide em Cagliari era menor do que no resto da Itália e Europa. Ao utilizar culturas dos filtrados dos sistemas de esgotos, Brotzu descobriu que este fungo inibia o crescimento de certos organismos Gram-negativos. Incapaz de desenvolver ainda mais a sua investigação em Itália, Brotzu providenciou culturas dos seus fungos à Universidade de Oxford. É aqui, que se vão isolar as três primeiras cefalosporinas em 1949: a cefalosporina P, a cefalosporina N, que posteriormente foi determinada como uma penicilina, e por último a cefalosporina C (2).



**Figura 1.1:** Breve visão histórica do desenvolvimento de antibióticos até à Cefalosporina; adaptado de Lorenzo Zaffiri *et al* (2)

Na figura 1.2 apresentam-se as décadas de descoberta das principais quinolonas.

No ano de 1962 é descoberta a primeira quinolona, o ácido nalidíxico, por intermédio de George Leshner e a sua equipa, após, a tentativa de síntese da cloroquina. Em 1964 o mecanismo de ação deste antimicrobiano é definido como inibidor da síntese da DNA girase bacteriana e começa a ser utilizado, a partir de 1967, para o tratamento de infeções do trato urinário causadas pela maioria das bactérias Gram-negativas, com a exceção da *Pseudomonas aeruginosa*. A resistência das bactérias Gram-positivas às primeiras quinolonas e o aparecimento de resistências das Gram-negativas, como é o caso da *Escherichia coli* levou à necessidade de se descobrir novas quinolonas para contornar estes problemas. No ano de 1976 descobre-se a primeira fluoroquinolona, a flumequina, que revela um aumento da atividade contra bactérias Gram-positivas através de modificações da sua estrutura básica. O seu espetro de ação inclui as Enterobacteriaceae e algumas estirpes resistentes ao ácido nalidíxico. Entre 1978 e 1982 foram patenteadas algumas quinolonas, como é o caso da norfloxacin e da ciprofloxacina, que é atualmente a quinolona mais utilizada e mais potente. Na década de 90 e na primeira década do novo milénio, foram descobertas novas quinolonas, como por exemplo, a moxifloxacina e a levofloxacina (5). Recentemente, foi introduzida uma nova quinolona, a prulifloxacina, um pró-fármaco da ulifloxacina. Após administração oral, a prulifloxacina é rapidamente transformada no metabolito ativo, a ulifloxacina (6).



**Figura 1.2:** Quinolonas: As décadas de descoberta.

Entre 1940 e 1990, teve lugar a descoberta de várias classes de antibióticos, sendo que, atualmente, metade dos antibióticos utilizados foram descobertos entre 1950 e 1960, a chamada era dourada da descoberta de antimicrobianos. Com o rápido aumento do consumo destes fármacos, surgiram as primeiras resistências de microrganismos aos antibióticos. A correlação entre o seu uso e o aparecimento de resistências, levou a uma procura extensiva de novos compostos efetivos contra os microrganismos resistentes aos primeiros antibióticos. Durante cerca de quatro décadas, a indústria farmacêutica manteve um afluxo de novos antibióticos, incluindo vários com novos mecanismos de ação que, permitiram contornar os problemas colocados pela resistência bacteriana aos primeiros antibióticos(7). Contudo, durante os últimos anos, a aprovação de novos antibióticos diminuiu, pois a investigação farmacêutica tem-se concentrado cada vez mais no tratamento de doenças crónicas (8).

### **1.2 Definições, classes e mecanismos de ação dos Antibióticos:**

Os antibióticos são substâncias antibacterianas produzidas por várias espécies de microrganismos que suprimem o crescimento de outros microrganismos e que eventualmente os destroem. Contudo, dado o número crescente de moléculas de síntese (quimioterápicos), atualmente, o termo antibiótico engloba todos os compostos naturais ou de síntese com propriedade de antibiose. Apresentam uma grande variedade de propriedades físicas, químicas e farmacológicas, bem como diferentes espectros antibacterianos e mecanismos de ação. São medicamentos etiotrópicos, que não afetam diretamente a fisiologia do doente, mas que, em vez disso afetam o crescimento, multiplicação e ecologia das bactérias presentes. Os fármacos bactericidas eliminam as bactérias que se encontram no seu espectro de atividade enquanto os bacteriostáticos apenas inibem o crescimento bacteriano (9).

Atualmente, existe um vasto número de moléculas com propriedades antibióticas que, o *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics* agrupa segundo o sistema de Classificação *Anatomical, Therapeutic and Chemical (ATC)* dos medicamentos. Neste sistema de classificação, as substâncias ativas são divididas em diferentes grupos de acordo com o órgão ou sistema em que atuam e as suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. Os fármacos são classificados segundo 5 níveis, sendo o nível 1 o grupo anatómico principal, o nível 2 o subgrupo

terapêutico, o nível 3 o subgrupo farmacológico, o nível 4 o subgrupo químico e o nível 5 a substância ativa (10).

O Quadro 1.1 apresenta os principais grupos de antibióticos, assim como o seu mecanismo de ação.

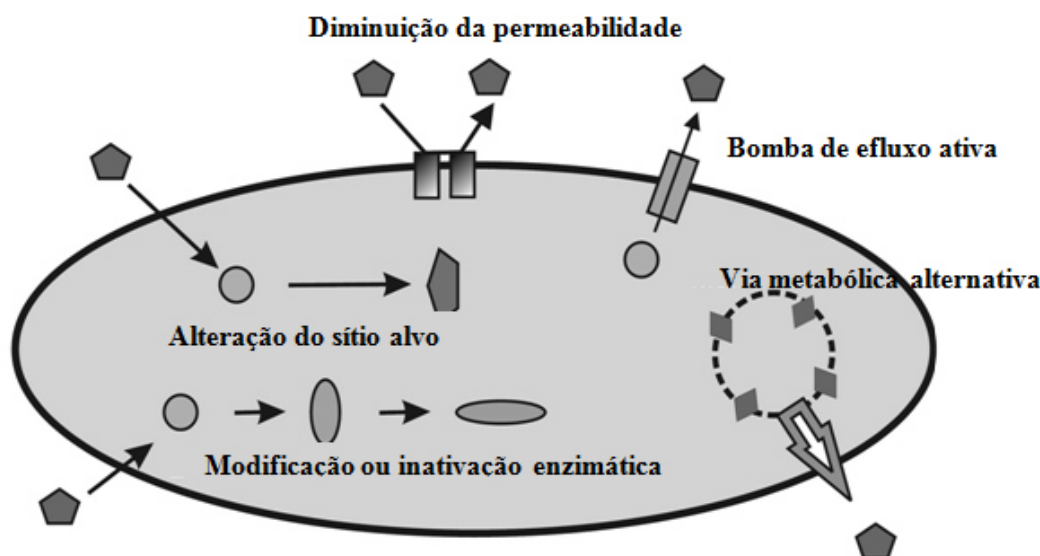
**Quadro 1.1:** Principais grupos de Antibióticos e os seus Mecanismos de Ação.

Grupo de Antibióticos	Mecanismo de Ação
Tetraciclina – J01A	Inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade ribossomal 30S.
Anfenicóis – J01B	Inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade ribossomal 50S.
Antibióticos beta lactâmicos, Penicilina – J01C	Inibição da síntese da parede celular
Outros antibióticos beta lactâmicos, Cefalosporinas – J01D	Inibição da síntese da parede celular
Outros antibióticos beta lactâmicos, Monobactams – J01DF	Inibição da síntese da parede celular
Outros antibióticos beta lactâmicos, Carbapenems – J01DH	Inibição da síntese da parede celular
Sulfonamidas e Trimetoprim – J01E	Inibição das vias Metabólicas
Macrólidos, Lincosamidas e Streptogramina – J01F	Inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade ribossomal 50S.
Aminoglicosídeos – J01G	Inibição da síntese proteica através da ligação à subunidade ribossomal 30S.
Quinolonas – J01M	Inibição da replicação de DNA

Fonte: adaptado de Michael A Kohanski *et al*(11); WHO (12);

Com o consumo excessivo de antibióticos começaram a aparecer as primeiras resistências, nomeadamente as estirpes de *S. aureus* produtoras de beta lactamases (8). Uma bactéria é definida como clinicamente resistente a um antibiótico quando o fármaco, após administração da dose recomendada, não atinge as concentrações no local da infeção de maneira eficaz de forma a inibir o crescimento bacteriano e a eliminá-lo (13). Existem cinco formas gerais de uma bactéria adquirir resistência a um determinado antibiótico, como está ilustrado na figura 1.3: 1 – Mutações no alvo; 2 –

Modificação enzimática ou degradação do antibiótico; 3 – Ativação das bombas efluxo para expulsar o antibiótico da célula; 4 – Resistência através da redução da permeabilidade ao antibiótico, de forma a reduzir o seu acesso ao sítio ativo; 5 – Aquisição de vias metabólicas alternativas (14) .



**Figura 1.3:** Esquema dos mecanismos bioquímicos de resistência antimicrobiana; adaptado de Losif *et al* (14)

### 1.2.1 Quinolonas:

As quinolonas exercem o seu efeito inibindo a replicação do DNA, devido à sua interação com dois alvos dentro da parede celular, a DNA girase e a topoisomerase IV (15). Para realizar as suas funções fisiológicas mais importantes, a girase e a topoisomerase IV geram cortes de cadeia dupla no cromossoma bacteriano. Deste modo, embora essenciais para a sobrevivência, estas enzimas têm o potencial de fragmentar o genoma. Tirando partido desta vantagem, as quinolonas eliminam as células bacterianas, aumentando a concentração de complexos de clivagem enzima-DNA. São chamadas de “topoisomerase poisons” porque convertem a girase e a topoisomerase IV em toxinas celulares (16). Em bactérias Gram-negativas a DNA girase é mais suscetível à inibição por parte das quinolonas do que a topoisomerase IV. No entanto, nas bactérias gram-positivas o principal alvo das quinolonas é a topoisomerase IV (6).

Atualmente são comercializadas em Portugal seis quinolonas; a ciprofloxacina, norfloxacina, levofloxacina, prulifloxacina, moxifloxacina e ofloxacina (17), sendo que estas podem ser divididas em três gerações, como mostra a tabela 1.1.

**Tabela 1.1:** Classificação das quinolonas nas três gerações (Classificação ATC); adaptado de Adriaenssens *et al* (18)

Primeira Geração	Segunda Geração	Terceira Geração
J01MA06 – Norfloxacina	J01MA01 – Ofloxacina	J01MA14 – Moxifloxacina
	J01MA02 – Ciprofloxacina	J01MA17 - Prulifloxacina
	J01MA07 – Lomefloxacina	
	J01MA12 – Levofloxacina	

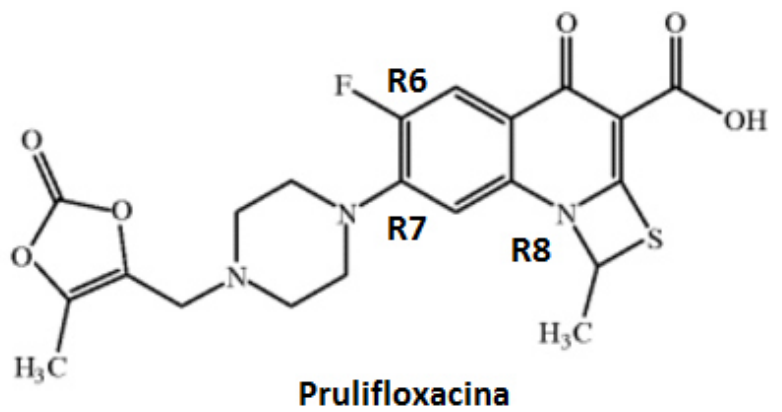
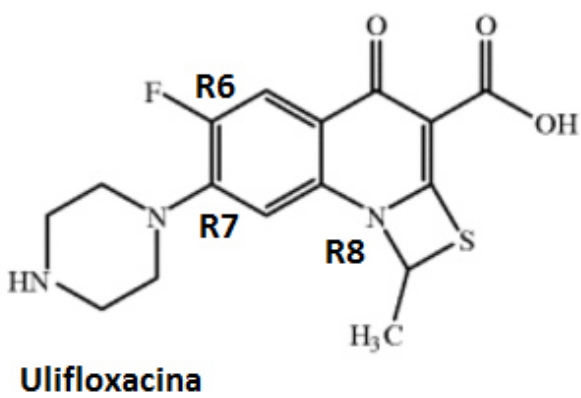
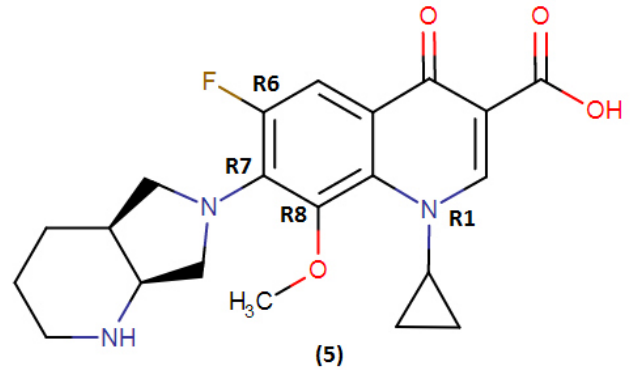
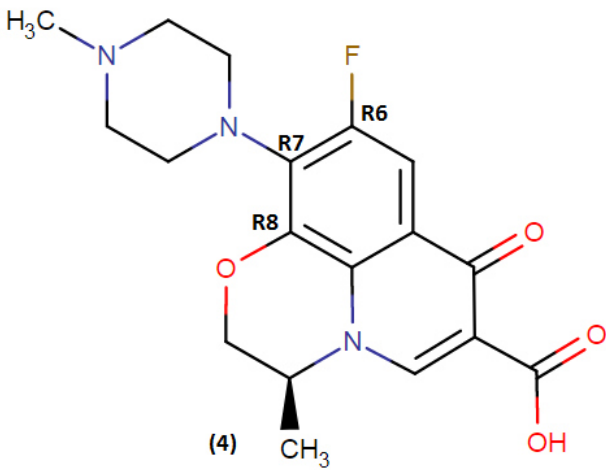
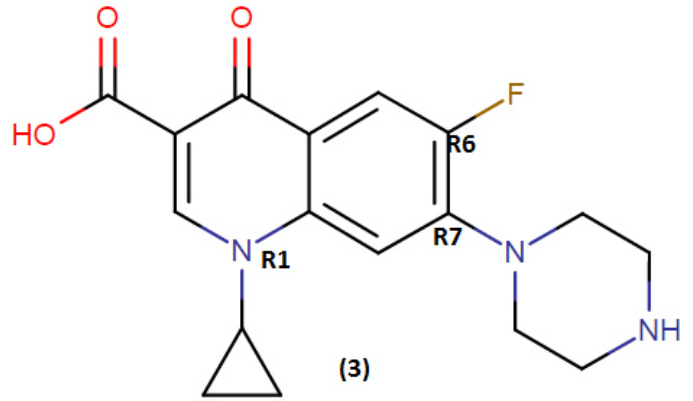
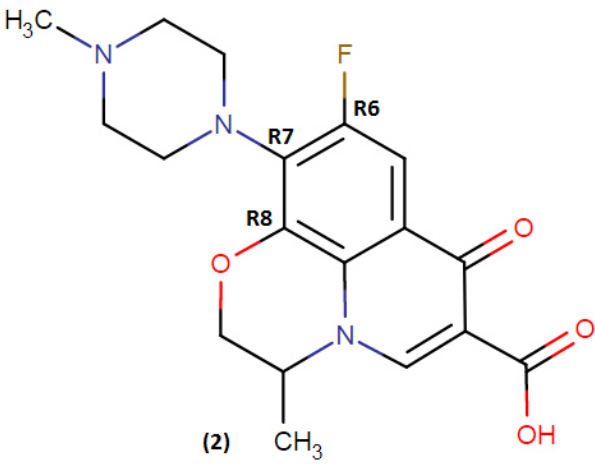
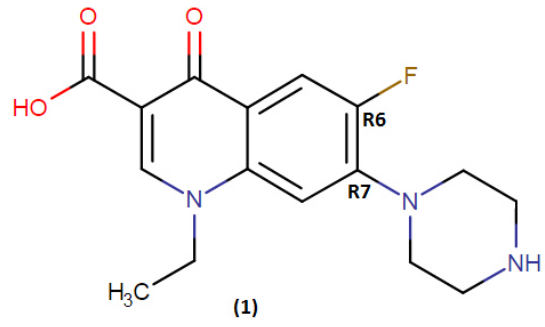
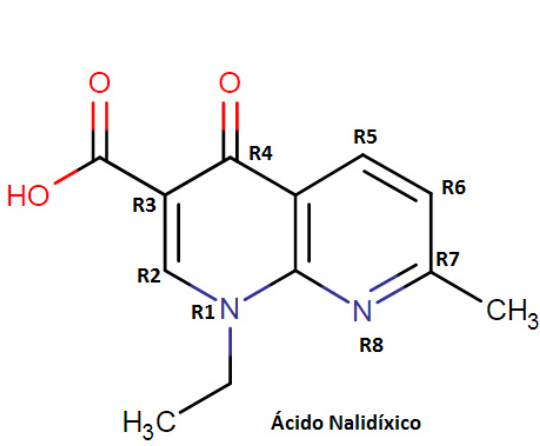
A norfloxacina, sintetizada pela primeira vez em 1980 pelos japoneses, é a única quinolona de primeira geração comercializada em Portugal. Caracteriza-se pelo grupo flúor na posição 6 e um anel de piperazina na posição 7, permitindo assim uma otimização do espectro antimicrobiano em relação às quinolonas mais antigas. A norfloxacina inibe a subunidade A da DNA girase impedindo a replicação da bactéria. O seu espectro de ação é amplo, pois é eficaz contra bactérias aeróbias gram-negativas e gram-positivas, bem como contra bacilos gram-negativos multirresistentes, *Pseudomonas aeruginosa* e organismos produtores de beta lactamases (19). Contudo, devido à sua fraca biodisponibilidade é utilizada apenas em infeções do trato urinário (20).

A segunda geração, é aquela que tem o maior número de moléculas comercializadas em Portugal, assim como o maior consumo, pois contém a ciprofloxacina e a levofloxacina, que são por larga maioria as quinolonas mais consumidas no país. A ofloxacina foi a primeira das quinolonas da segunda geração a ser sintetizada, na década de oitenta. Além do flúor e de um anel de piperazina, tem também um anel adicional com um átomo de oxigénio na posição 8, tornando-a mais ativa (21). O seu mecanismo de ação tem como base a inibição da incorporação da timina, inibindo assim a síntese de DNA bacteriano (22). Tem um espectro de ação amplo, tal como a norfloxacina, mas mostrou-se bem mais potente que esta tanto para bactérias gram-negativas, como gram-positivas (23).

Na mesma década foi descoberta aquela que é atualmente a quinolona mais utilizada em Portugal, a ciprofloxacina. Esta última, distingue-se das duas primeiras pelo grupo ciclopropil, que existe na posição 1 do núcleo da quinolonas. Esta mudança na estrutura trouxe duas grandes vantagens à ciprofloxacina, por um lado, levou a uma melhor biodisponibilidade oral, o que levou a menos internamentos e, por outro, a uma maior potência contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (20). Tais como as outras quinolonas, a ciprofloxacina inibe a síntese de DNA, levando à lise celular (24). A ciprofloxacina é duas a quatro vezes mais potente que a ofloxacina e a norfloxacina, aquando da atuação em bactérias gram-negativas (25).

Na década de 90 é sintetizada no Japão a levofloxacina, um isómero óptico (S) da ofloxacina. É mais potente, pois necessita apenas de metade da dose para exercer o mesmo efeito terapêutico, tendo, no entanto, um perfil de toxicidade aumentado. O seu mecanismo de ação é igual às outras quinolonas, inibindo a DNA girase, uma enzima necessária à replicação do DNA. O seu espectro de ação tem uma grande vantagem em relação às quinolonas mais antiga, visto que, levofloxacina é eficaz contra alguns microrganismos anaeróbios (26).

Por fim temos a terceira geração de quinolonas que englobam apenas a moxifloxacina e a prulifloxacina. Ambas as moléculas foram sintetizadas no novo século, primeiro a moxifloxacina e por último, a prulifloxacina. São quinolonas que se caracterizam por um aumento da atividade contra bactérias gram-positivas e contra anaeróbios (5). A moxifloxacina atua inibindo os dois tipos de topoisomerases II (DNA girase e topoisomerase IV). O grupo C8-metoxi contribui para o aumento da atividade. A presença de um substituinte volumoso bicicloamina na posição C-7 previne o efluxo ativo, associado aos genes *nra* ou *pmrA* observados em certas bactérias gram-positivas. O seu amplo espectro de ação inclui: um vasto grupo de bactérias gram-negativas e gram-positivas, assim como, alguns microrganismos anaeróbios (27). A prulifloxacina é uma pró-farmaco, que quando administrado oralmente é rapidamente absorvido e hidrolisado no composto ativo, a ulifloxacina. O seu espectro de ação inclui a maioria das estirpes gram-negativas e algumas estirpes gram-positivas, envolvidas nas infeções respiratórias e do trato urinário (6). A figura 1.4 mostra a estrutura das diferentes quinolonas comercializadas em Portugal.



**Figura 1.4:** As várias moléculas de quinolonas comercializadas em Portugal, com a exceção do ácido nalidíxico. No caso da Prulifloxacina estão representados o pró-fármaco e o metabolito ativo. (1) – Norfloxacina; (2) – Ofloxacina; (3) – Ciprofloxacina; (4) – Levofloxacina; (5) – Moxifloxacina; adaptado de *www.drugbank.ca*(28) e *www.basicmedicalkey.com*(29).

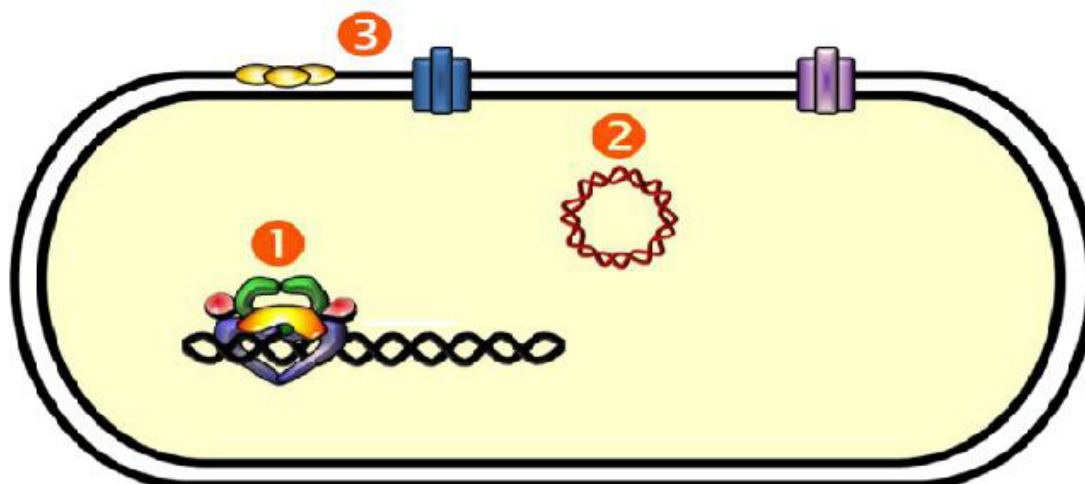
### Resistência às Quinolonas

Os mecanismos de resistência estão agrupados em três categorias distintas (figura 1.5), sendo importante referir que as alterações celulares associadas a cada mecanismo, não são mutuamente exclusivas e podem ser cumulativas, levando à criação de estirpes que exibem altos níveis de resistência às quinolonas (16).

**Resistência às quinolonas mediada pelo alvo** – Associadas a mutações específicas na girase e/ou topoisomerase IV. Altos níveis de resistências são normalmente encontrados em estirpes com mutações nas duas enzimas.

**Resistência às quinolonas mediada por plasmídeos** – Recentemente, os plasmídeos que transportam genes resistentes às quinolonas foram identificados como um problema clínico emergente. Ao contrário da resistência mediada pelo alvo, que é transmitida verticalmente de geração em geração, a resistência mediada por plasmídeos pode ser transmitida horizontalmente e verticalmente. Além disso, os plasmídeos que conferem resistências às quinolonas costumam transportar genes adicionais que causam resistências a outras classes de fármacos.

**Resistência às quinolonas mediada pelo cromossoma** – A concentração celular de quinolonas é regulada pelas ações opostas da absorção de fármaco por difusão e do efluxo mediado por bomba. Em contraste com as espécies Gram-positivas, a membrana externa das bactérias Gram-negativas possui uma barreira adicional que os fármacos têm de atravessar para entrar na célula. Portanto, nas bactérias Gram-negativas o influxo do fármaco é facilitado por canais de proteínas, chamadas porinas. Se a expressão das porinas for subregulada pode levar a pequenos níveis de resistência às quinolonas. Em geral, mudanças na absorção e retenção das quinolonas a nível celular, causam níveis baixos de resistência que não têm grande importância clínica. Contudo, a diminuição da concentração celular de quinolonas cria um ambiente favorável para o desenvolvimento e propagação de outras formas de resistência a este grupo de antibióticos (16).



**Figura 1.5:** Mecanismos de resistência às quinolonas. (1) Resistência mediada pelo alvo. Mutações na girase e topoisomerase IV enfraquecem a interação quinolona-enzimas. (2) Resistência mediada por plasmídeos. (3) Resistência mediada pelo cromossoma. Subexpressão das purinas nas espécies Gram-negativas diminui a absorção de fármaco. O aumento da expressão do cromossoma que codifica a bomba de efluxo leva a uma diminuição da retenção do fármaco na célula; adaptado de Katie J. Aldred *et al*(16).

### 1.3 Consumo de antibióticos:

Os antibióticos têm sido nos últimos 60 anos a referência para o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias patogênicas. O consumo inadequado deste grupo de fármacos por um lado, e o desinvestimento da indústria farmacêutica neste campo por outro, provocou um declínio na efetividade terapêutica, abrindo portas ao aparecimento da resistência bacteriana (30).

Há, uma clara correlação entre o volume de antibióticos prescritos a nível comunitário e a prevalência de estirpes bacterianas resistentes. As infeções causadas por microrganismos resistentes muitas vezes, não respondem ao tratamento convencional, resultando numa doença prolongada, num maior risco de morte, e em custos mais elevados. A redução da prescrição nos cuidados de saúde primários tem sido associada a uma diminuição da resistência a antibióticos, ou seja, é importante que a prescrição de antibióticos seja feita apenas, em casos e situações estritas, inequivocamente necessárias e baseadas na evidência (31).

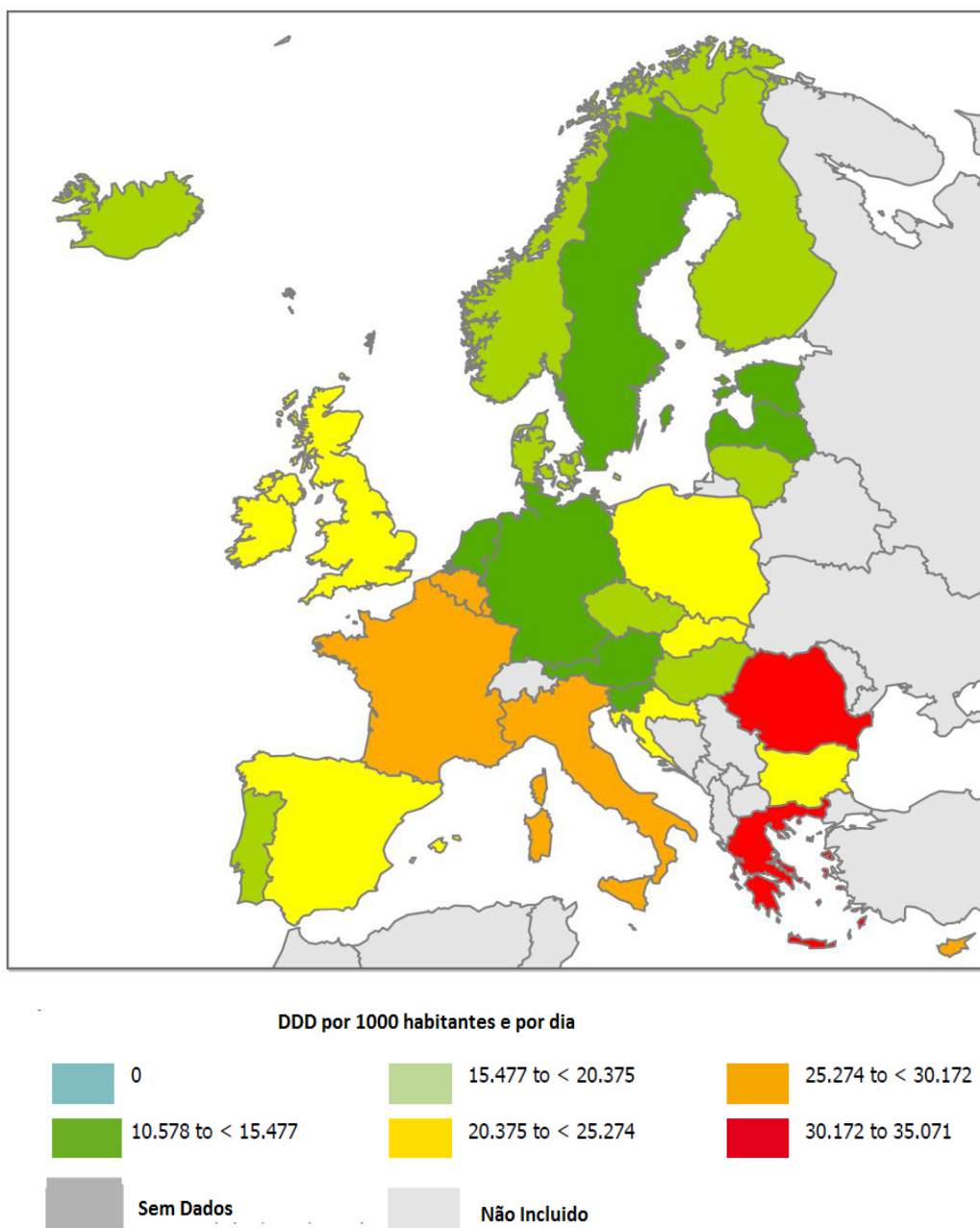
Cerca de 80% dos antibióticos destinam-se ao uso comunitário, sendo os restantes 20% usados em meio hospitalar. Estima-se também, que 20 a 50% de todos os antibióticos usados são inapropriados, levando ao aumento de efeitos secundários, a simultaneidade de um acréscimo ineficiente de maiores custos para o binómio estado-

doente e, como referido no parágrafo anterior, aumento de resistências bacterianas. Para controlar e anular este conjunto de fatores negativos e tentar diminuir a incidência de resistências, afigura-se da maior importância promover uma vigilância aturada do consumo destes fármacos na comunidade, assim, como, implementar uma estratégia para orientar e controlar o uso excessivo e indevido destes (32).

Para a realização destes estudos, é indispensável a padronização dos métodos a implementar de forma a permitir comparar resultados, entre diferentes países e regiões (9). A Organização Mundial de Saúde, OMS, recomenda para comparação nacional e internacional dos consumos de medicamentos, o uso do sistema de classificação ATC e como unidade de medida a DDD (Dose Diária Definida) (31)(33). A DDD, é a dose média diária de manutenção de uma substância ativa, na sua principal indicação terapêutica, em adultos (33). Para se obter a DDD calcula-se a DDD por mil habitantes e por dia (9).

Na Europa, a vigilância do consumo de antibióticos realiza-se através da rede *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC-Net), uma continuação do antigo projeto ESAC. Este projeto, que é financiado pelo *Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças* (ECDC), tem como objetivo a recolha de dados fiáveis de forma a comparar o consumo de antibióticos na Europa. O projeto ESAC começou em 2001, e em 2011, passou a chamar-se ESAC-Net, que dispõe atualmente de uma rede de vigilância do consumo de antibióticos utilizando os dados de 30 países Europeus, incluindo todos os 28 estados membros da União Europeia (34)(35).

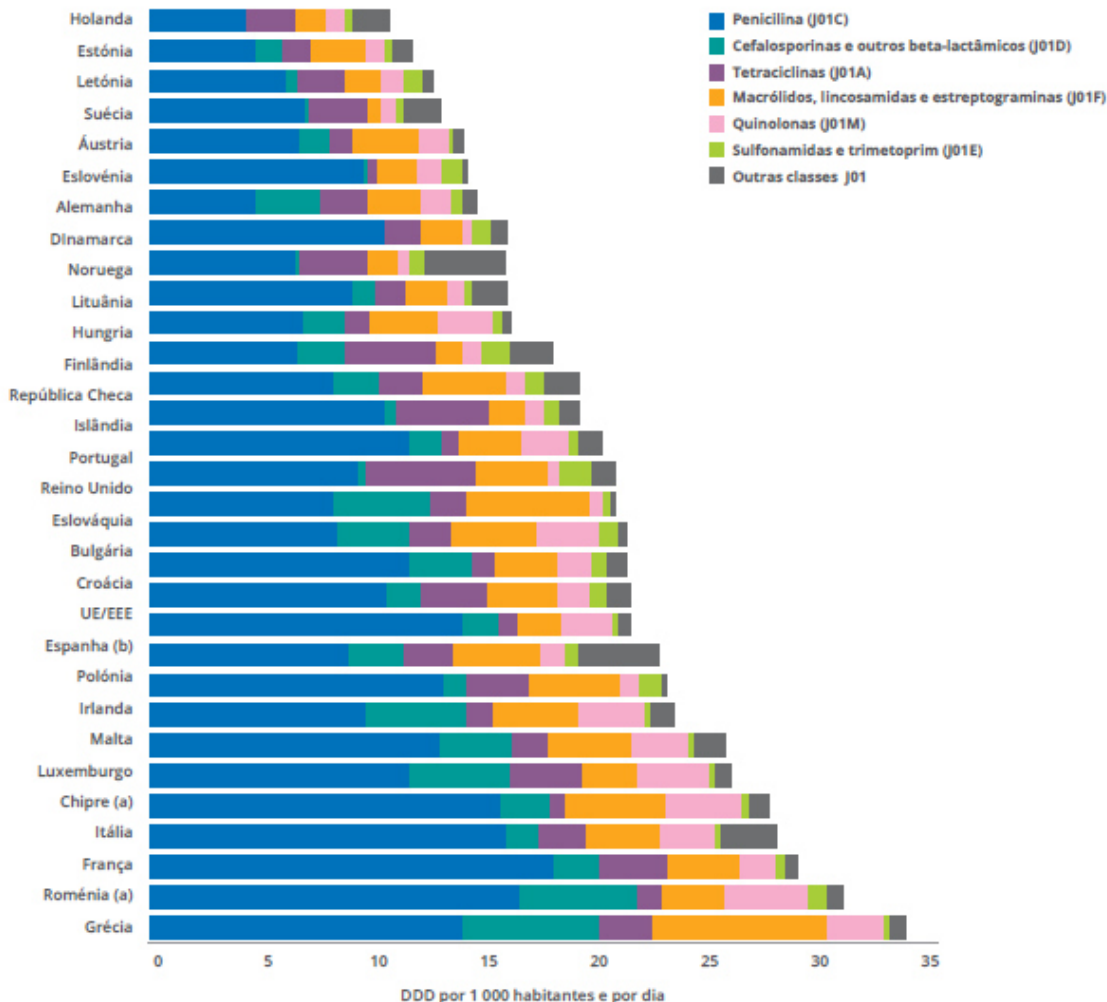
No mapa 1.1 encontra-se o consumo de antibióticos na Europa em 2014. Verificam-se diferenças significativas no consumo de antibióticos entre os países participantes no projeto ESAC-Net. Diferenças essas que, vão desde consumos mais baixos (<20,4) no norte europeu e em alguns países do centro europeu, como é o caso da Alemanha, Holanda e Áustria, a consumos intermédios (<30,2), como é o caso do leste europeu e de alguns países do centro e sul europeu. Os maiores consumos (>30,2 e <35,1) pertencem à Grécia e a Roménia. De destacar que, Portugal em 2014, encontrava-se entre os países com consumo inferior a 20,4 (36).



**Mapa 1.1:** Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) na Europa em 2014, expresso em DHD; adaptado de ESAC-Net (36)

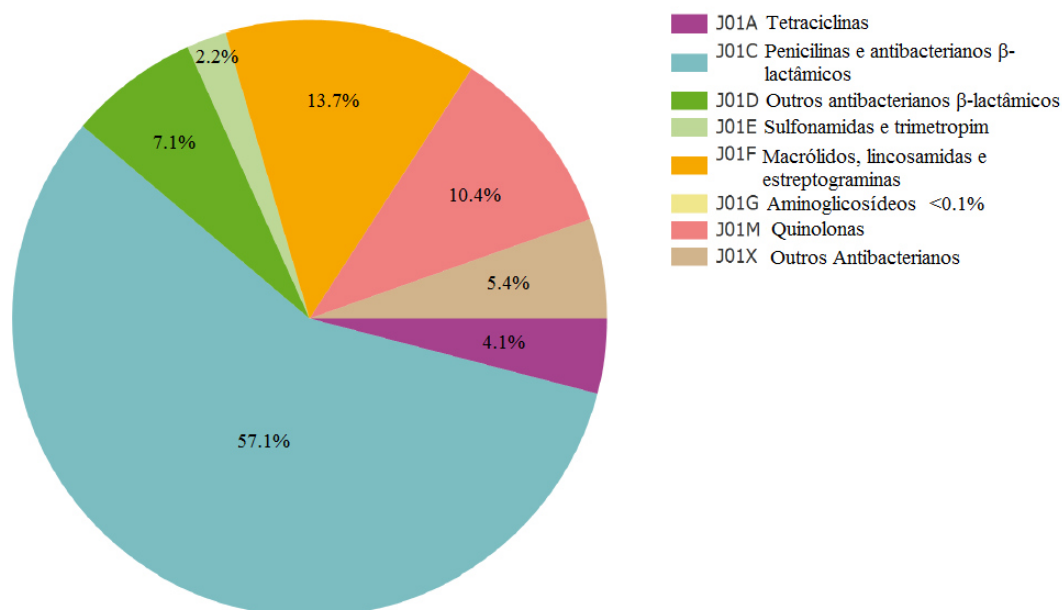
Além das variações no consumo total de antibióticos de uso sistémico entre os países participantes no projeto, existem também variações para os subgrupos de antibacterianos de uso sistémico, ou seja, ao nível do grupo ATC3. Na figura 1.6, que corresponde ao ano de 2014, observa-se que o grupo de antibióticos mais consumidos em todos os países é o grupo J01C que corresponde às penicilinas. O seu consumo variou entre os 32% (Alemanha) e os 67% (Eslovénia) do total de consumo na comunidade. Os outros grupos de antibacterianos variam largamente entre países, isto é:

as cefalosporinas e outros beta-lactâmicos, entre 0,2% (Dinamarca) a 21% (Eslováquia); macrólidos, lincosamidas e streptograminas, de 5% (Suécia) a 27% (Eslováquia); quinolonas, de 5% (Reino Unido) a 15% (Hungria) (37)(38).



**Figura 1.6:** Consumo de antibacterianos na comunidade segundo a classificação ATC3, nos países na EU/EEA, em 2014, expressos em DDD por 1000 habitantes e por dia; adaptado da DGS (38)

Em Portugal, como se pode verificar nas figuras 1.6 e 1.7, as penicilinas representam o grupo de antibacterianos de maior consumo (57,1%), seguindo-se os macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (13,7%) e, a fechar o pódio, as quinolonas (10,4%). O grupo que apresenta uma menor percentagem de consumo é o dos aminoglicosídeos (<0,1%).



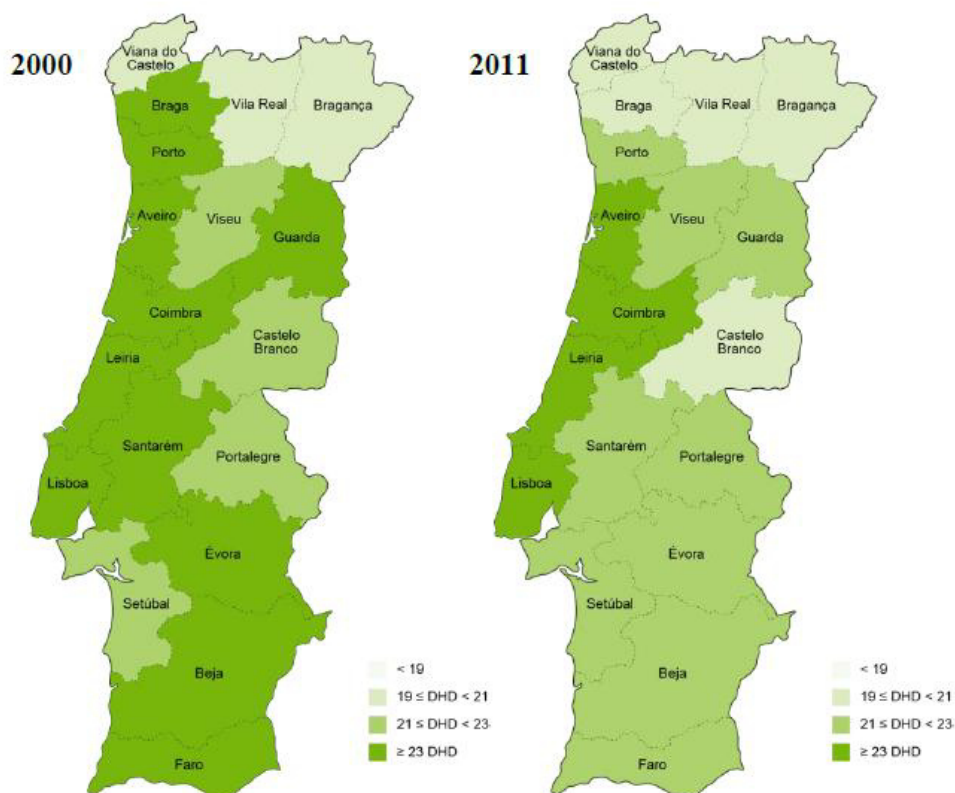
**Figura 1.7:** Distribuição em subgrupos do consumo de antibacterianos de uso sistémico na comunidade em Portugal no ano 2014; adaptado ESAC-Net (39)

Relativamente ao consumo interno, num estudo levado a cabo por Ramalhinho *et al* e atualizado por Pinho, verificou-se que o consumo anual de antibióticos em ambulatório em Portugal Continental, sofreu uma diminuição de 24,12 DHD para 22,51 DHD, o que corresponde a um decréscimo de 6,67%, entre 2000 e 2011. No entanto, nem todos os distritos seguiram a mesma tendência, pois Portalegre e Viseu sofreram aumentos nos seus consumos, 1,41% e 3,32%, respetivamente (tabela 1.2 e mapa 1.2). Já Braga foi o distrito que maior redução teve no consumo, com uma diminuição de 20,23%, enquanto que Lisboa foi o distrito com menor diminuição, com 1,26%.

Em 2011, o distrito de Castelo Branco foi o que apresentou menor consumo, com 19,59 DHD e, contrariamente, o distrito de Leiria o que apresentou maior consumo de antibióticos, com 24,59 DHD (tabela 1.22). Quanto às diferenças encontradas no consumo de antibióticos nas diversas regiões de Portugal, a Região do Centro apresentou a maior variação negativa no consumo de antibióticos enquanto a Região de Lisboa e Vale do Tejo apresentou a menor variação negativa desse consumo (Tabela 1.33) (40) (41).

**Tabela 1.2:** Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por distrito – 2000-2011; adaptado de Ramalhinho *et al* (42) e Pinho (41)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Var.(%)
Braga	25,50	24,29	25,00	24,82	22,37	24,24	23,15	22,09	20,62	21,37	20,86	20,34	-20,23
Bragança	20,87	20,66	22,13	21,97	20,69	22,14	19,52	19,75	19,81	20,36	19,96	20,31	-2,68
Porto	23,95	23,52	24,51	24,53	23,05	23,98	22,89	22,75	22,32	22,76	22,08	21,62	-3,73
V. Castelo	20,28	19,90	20,48	21,32	20,19	21,97	21,32	20,72	19,82	20,86	20,50	20,00	-1,38
Vila Real	20,97	20,24	22,31	23,12	22,10	23,11	21,54	20,70	20,00	19,61	20,36	20,08	-4,24
Aveiro	26,15	25,93	25,70	26,27	23,94	25,76	23,25	22,90	22,84	23,17	22,80	23,64	-3,60
C. Branco	22,02	21,30	20,97	21,84	20,37	22,42	19,96	18,71	19,11	19,33	18,75	19,59	-11,03
Coimbra	25,65	24,93	24,87	24,89	24,06	25,72	23,30	21,76	22,57	22,58	22,73	24,32	-5,18
Guarda	23,35	22,04	22,55	23,85	22,26	24,36	22,01	20,52	20,53	20,57	20,06	21,78	-6,72
Leiria	28,74	28,11	28,32	28,67	27,12	28,56	26,46	23,93	24,76	24,26	23,71	24,59	-14,44
Viseu	21,65	21,72	23,18	23,86	22,34	24,65	22,99	21,75	21,54	21,78	21,14	22,37	3,32
Lisboa	24,60	24,16	24,17	24,52	23,22	25,03	23,26	21,82	21,86	22,62	23,39	24,29	-1,26
Santarém	23,70	23,03	23,70	24,19	22,90	24,75	22,46	21,34	21,73	21,19	21,63	22,69	-4,26
Setúbal	22,58	22,22	22,45	22,72	21,55	23,33	21,49	20,41	20,19	19,70	20,46	21,74	-3,72
Beja	23,46	23,06	22,79	23,83	22,46	24,44	22,58	20,84	21,91	22,20	21,94	22,26	-5,11
Évora	23,52	22,46	22,94	23,22	21,40	24,16	21,22	20,21	21,15	21,10	21,15	21,82	-7,23
Portalegre	21,95	20,81	22,51	23,12	22,29	24,57	22,07	21,51	21,80	22,23	22,66	22,26	1,41
Faro	23,09	23,65	22,09	23,89	22,06	24,03	23,76	22,51	22,08	22,49	21,90	22,10	-4,29
Continente	24,12	23,62	24,03	24,40	22,89	24,56	22,88	21,86	21,72	22,03	22,01	22,51	-6,67



**Mapa 1.2:** Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por distrito – 2000-2011; adaptado de Pinho (41)

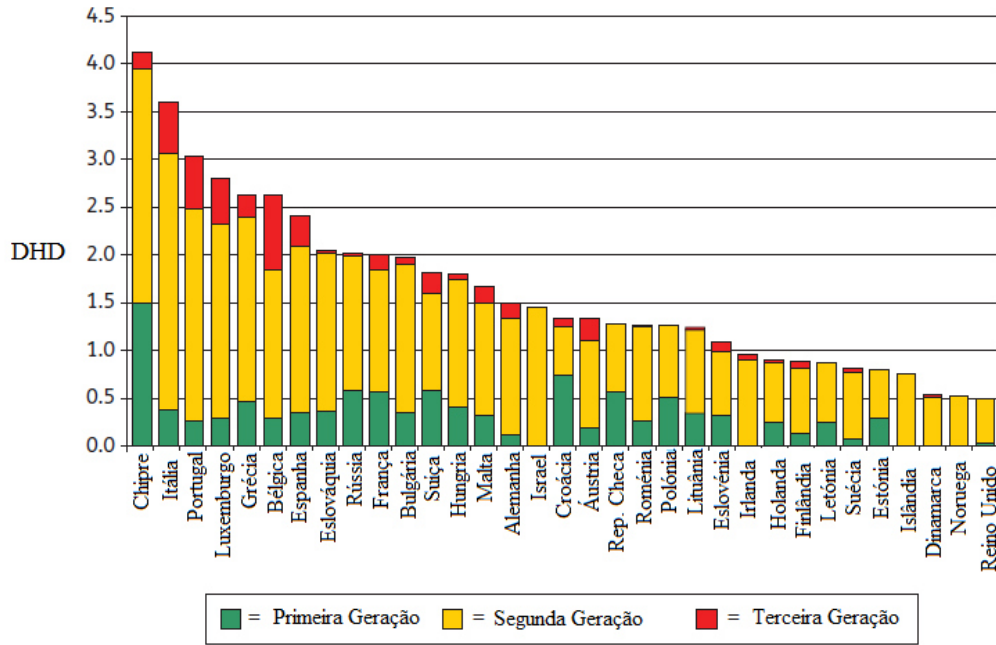
**Tabela 1.3:** Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por Região de Saúde – 2000-2011; adaptado de Ramalhinho *et al* (42) e Pinho (41)

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Var.(%)
<b>Norte</b>	23,69	23,05	24,06	24,15	22,48	23,75	22,60	22,16	21,43	21,95	21,82	22,09	- 6,75
<b>Centro</b>	25,20	24,74	24,99	25,53	23,89	25,73	23,48	22,19	22,49	22,56	22,18	23,28	- 7,62
<b>Lisboa e Vale do Tejo</b>	24,02	23,56	23,71	24,05	22,78	24,59	22,74	21,42	21,44	21,73	22,45	23,48	- 2,25
<b>Alentejo</b>	23,06	22,21	22,77	23,41	22,01	24,37	21,92	20,78	21,59	21,78	21,82	22,09	- 4,21
<b>Algarve</b>	23,09	23,65	22,09	23,89	22,06	24,03	23,76	22,51	22,08	22,49	21,90	22,10	- 4,29
<b>Continente</b>	24,12	23,62	24,03	24,40	22,89	24,56	22,88	21,86	21,72	22,03	22,01	22,51	- 6,67

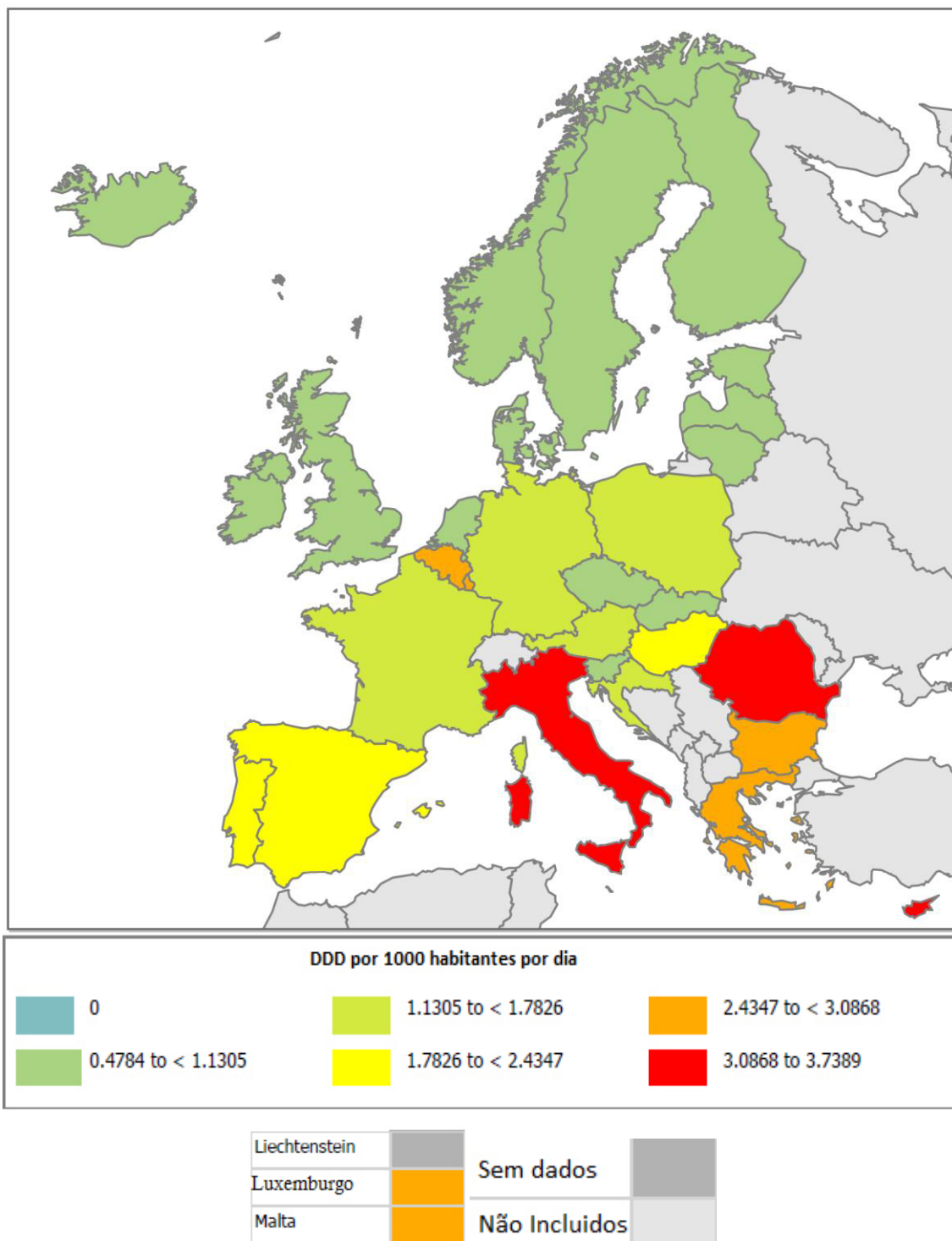
### 1.3.1 Consumo de Quinolonas

Um estudo levado a cabo por Adriaenssens *et al*, permitiu verificar a evolução do consumo de quinolonas em 33 países Europeus, incluindo Portugal, entre 1997-2009. Neste período temporal foram recolhidos dados do uso sistémico de antibióticos a nível comunitário, de acordo com a classificação ATC e a unidade de medida DDD. Os dados apresentam-se na forma da DHD, e as quinolonas foram classificadas em 3 gerações de forma a perceber-se os valores de consumo de cada uma delas (tabela 1) (18).

A figura 1.8 mostra o uso total de quinolonas em 2009 e o uso relativo de cada uma das gerações expresso em DHD para 33 países Europeus. O Chipre e a Lituânia têm o consumo total de quinolonas, ou seja, o uso hospitalar e em ambulatório. Os dados relativos à Suíça são referentes do ano de 2004. Os países com maior consumo são o Chipre (4,13 DHD) e a Itália (3,61 DHD), enquanto que, o país com menor consumo é o Reino Unido (0,48 DHD). Em 2009, a primeira geração de quinolonas (norfloxacin) representava 55% do consumo total de quinolonas na Croácia, >30% desse consumo na República Checa, Chipre, Estónia, Suíça e Polónia, e >10% do consumo total em todos os outros países, com exceção da Bélgica, Alemanha, Luxemburgo, Portugal, Suécia, Reino Unido (todos com <10%) e Dinamarca, Islândia, Irlanda, Israel e Noruega (sem utilização). A segunda geração de quinolonas é de longe a mais utilizada na Europa, sendo o seu uso superior a 50% (média de 73%) do total de consumo de quinolonas em todos os países, com a exceção da Croácia. A ciprofloxacina é a quinolona mais utilizada em 26 países, sendo que a ofloxacina é a mais utilizada em Israel e, a levofloxacina em Itália (18).



**Figura 1.8:** Uso total de quinolonas em 33 países Europeus em 2009 em DHD. (dados de 2004 para a Suíça e dados totais para a Lituânia e o Chipre); Adaptado de Adriaenssens *et al* (18)



Mapa 1.3: Consumo de Quinolonas a nível europeu (J01M) na comunidade em 2014 (43)

No mapa 1.3, é mostrado o consumo de quinolonas a nível europeu no ano de 2014.

Os consumos mais baixos (0,4784 a <1,1305) situam-se nos países mais a norte, como a Suécia, Finlândia, Noruega e Reino Unido. Os países do Centro da Europa apresentam consumos baixos a moderados (1,1305 a <1,7826), como é o caso da Alemanha, França.

Portugal e Espanha apresentam consumos moderadamente altos (1,7826 a <2,4347). Por fim, Grécia, Itália e Roménia apresentam os maiores consumos na Europa (2,4347 a 3,7389).

## **2. CONSUMO DE QUINOLONAS EM REGIME DE AMBULATÓRIO DOS UTENTES DO SNS E SUBSISTEMAS PÚBLICOS**

### **2.1 Introdução**

A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema de saúde pública relevante que tem de ser combatido. No continente Europeu existe uma grande disparidade de resistências aos antibióticos. Enquanto que, no norte do continente a taxa de resistência é relativamente baixa, no centro e sul, existem valores alarmantes de resistências, que estão associados principalmente ao consumo excessivo de antibióticos. O maior número de prescrições de antibióticos é para uso em ambulatório, sendo as infeções respiratórias a indicação mais comum (44).

A prescrição excessiva e a prescrição de antibióticos ineficazes, ou não indicados para a infeção em questão são um dos fatores para o aumento da resistência bacteriana. Além disso, a incerteza no diagnóstico é uma das principais razões que levam à prescrição excessiva e a prescrição de antibióticos de largo espetro. A ineficácia na distinção entre infeções virais e bacterianas leva, por vezes, a instituição de uma terapêutica que não é a mais correta. Existem outros fatores que influenciam a forma como os antibióticos são prescritos, como por exemplo, as questões culturais, a formação e os conhecimentos dos profissionais de saúde, o acesso à informação, o desconhecimento do padrão de resistência local, os incentivos económicos e o marketing farmacêutico (45) (46). O receio de resultados clínicos negativos, ou eventuais complicações do paciente pode também levar a uma prescrição inadequada (46).

A importância do estudo dos diferentes fatores que influenciam a prescrição e o uso dos antibióticos está relacionada com o elevado interesse económico que o mundo do medicamento representa. É da máxima importância perceber como é que a prescrição varia relativamente à indicação terapêutica, à idade e ao género dos doentes. Este conhecimento é fundamental para a revisão das práticas clínicas e de ensino no sentido de promover a prescrição racional de antibióticos (45).

Outro aspeto a ter em conta no desenvolvimento de resistências bacterianas é a automedicação. Pode ser definida como o uso de fármacos para tratar doenças ou sintomas autodiagnosticados, ou o uso continuado ou intermitente de um fármaco anteriormente prescrito, para uma doença crónica ou uma doença recorrente. A

automedicação com antibióticos constitui uma forma irracional do uso destes medicamentos (47). Esta prática tem vindo a aumentar a nível mundial, sendo que existe grandes variações entre nações desenvolvidas e nações em desenvolvimento, com estas últimas a exibirem uma maior taxa de automedicação, devido principalmente a diferenças culturais, a fatores socioeconómicos e a disparidades significativas nos seus sistemas de saúde (48).

Na automedicação a obtenção de um antibiótico, pode ocorrer a partir de qualquer outra fonte que não a prescrição de um médico, tais como, fármacos que tenham sobrado de terapêuticas anteriormente prescritas, ou ainda, fármacos obtidos a partir de familiares ou amigos (49).

A automedicação com antibióticos, varia entre 24% e 73.9% em África, 36.1% e 45.8% no Médio Oriente, 29% na América do Sul, e 4 a 75% na Ásia. Na Europa, os valores são mais baixos, devido principalmente ao nível de desenvolvimento dos países, variando entre os 3% no Norte da Europa, 6% no Centro e 19% no Sul (50). Estes valores tão baixos, principalmente no Norte da Europa, devem-se a uma política restritiva da venda de antibióticos sem prescrição clínica, levando igualmente a valores muito baixos de resistências microbianas (51) (36).

A OMS, preconiza como uso apropriado de antibióticos - o uso eficaz em relação ao custo, com o qual se obtém o máximo de efeito terapêutico, com o mínimo de toxicidade e do potencial de desenvolvimento de resistência microbiana. É fundamental, para a utilização racional do antibiótico, atentar nas boas práticas de seleção e prescrição destes medicamentos. Têm sido descritos erros graves na prescrição de antibióticos, de que se destacam, a indicação inapropriada do antibiótico, a duração inadequada do tratamento, o desajustamento do intervalo entre as doses e das vias de administração. O estudo das prescrições médicas é uma das estratégias para a monitorização do uso de medicamentos e dos hábitos de prescrição, de forma a tentar promover o uso racional deste grupo de fármacos (52). Assim, foram propostas várias medidas de forma a avaliar o uso de antibióticos em ambulatório, como por exemplo, a utilização da metodologia ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose), de modo a padronizar a quantificação dos medicamentos utilizados, permitindo assim comparações estatísticas de consumo de medicamentos, em países distintos e em regiões diferentes dentro do mesmo país. A DDD, é a dose de manutenção média assumida, por dia, para um medicamento usado para a sua principal indicação em adultos. A DDD só pode ser utilizada em fármacos que tenham um código ATC (31). O

consumo de medicamentos, tendo como medida a DDD, é expresso normalmente em DDD/1000 habitantes/dia (DHD). O cálculo do DHD permite determinar aproximadamente a proporção da população que está a receber, por dia, o tratamento padrão de determinado fármaco (53). Além do cálculo do DHD para analisar o consumo de antibióticos, foi proposto pela ESAC, o cálculo do número de embalagens, número de prescrições e o número de doentes tratados (54). Em 2011, foi introduzido uma nova medição no consumo de antibióticos, o PHD, que corresponde ao número de embalagens/1000 habitantes/ dia. Uma embalagem, consiste numa caixa com um determinado número de unidades de medicamentos com uma substância ativa, numa determinada forma farmacêutica, com uma certa dose e um determinado número de unidades. O PHD pode ser um bom parâmetro de medição do número de tratamentos, assumindo que numa infeção aguda, o médico tem a tendência a prescrever uma embalagem, que contém a medicação suficiente para curar a infeção (55).

O estudo apresentado contém duas metodologias diferentes - o DHD e o PHD -, de forma a permitir uma análise mais aprofundada do consumo de antibióticos em ambulatório.

## **2.2 Objetivos**

Avaliar o consumo de Quinolonas em ambulatório, em Portugal Continental, entre os anos de 2005 e 2014, relativamente aos medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório, aos utentes do Serviço Nacional de Saúde e subsistemas públicos.

## **2.3 Materiais e Métodos**

Trata-se de um estudo observacional descritivo, em que foi utilizado como fonte uma base de dados referente aos medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório aos utentes do Serviço Nacional de Saúde e subsistemas públicos, fornecida pelo Centro de Conferência de Faturas, CCF, através da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, INFARMED.

A população abrangida neste estudo engloba toda a população residente em Portugal Continental entre 2005 e 2014.

A classificação e agrupamento das moléculas são efetuados de acordo com os critérios do Sistema de Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) – INDEX 2016. Os dados recolhidos correspondem a classe ATC J01M. Os antibióticos com os códigos ATC5 são organizados e agrupados por nível hierárquico ATC4 e seguidamente por nível ATC3. Os antibióticos estudados de acordo com o nível ATC3 foram o J01M – Antibacterianos quinolónicos (Quinolonas).

O consumo de antibióticos é expresso em DHD e PHD, o que indica o número de pessoas por cada 1000 habitantes que recebem diariamente este tratamento farmacológico, e o número de embalagens por cada 1000 habitantes e por dia, respetivamente (53) (55).

Serão calculados os valores de DHD e PHD, utilizando as seguintes fórmulas:

$$DHD = \frac{\text{Total de DDD consumidas}}{\text{N}^{\circ} \text{ habitantes} \times 365 \text{ dias}} \times 1000$$

$$PHD = \frac{\text{Total embalagens}}{\text{N}^{\circ} \text{ habitantes} \times 365 \text{ dias}} \times 1000$$

A análise estatística dos resultados foi realizada com a utilização do software *Microsoft Office 2016*.

## **2.4 Resultados**

### **2.4.1 Evolução do consumo de Quinolonas em Portugal Continental**

A tabela 2.1 e nas figuras 2.1 e 2.2 apresenta-se a evolução do consumo de quinolonas (DHD) por distrito, em Portugal Continental, entre 2005 e 2014. A tabela 2.2 e as figuras 2.3 e 2.4, referem-se à evolução do consumo de quinolonas (PHD) por distrito, em Portugal Continental, entre 2005 e 2014.

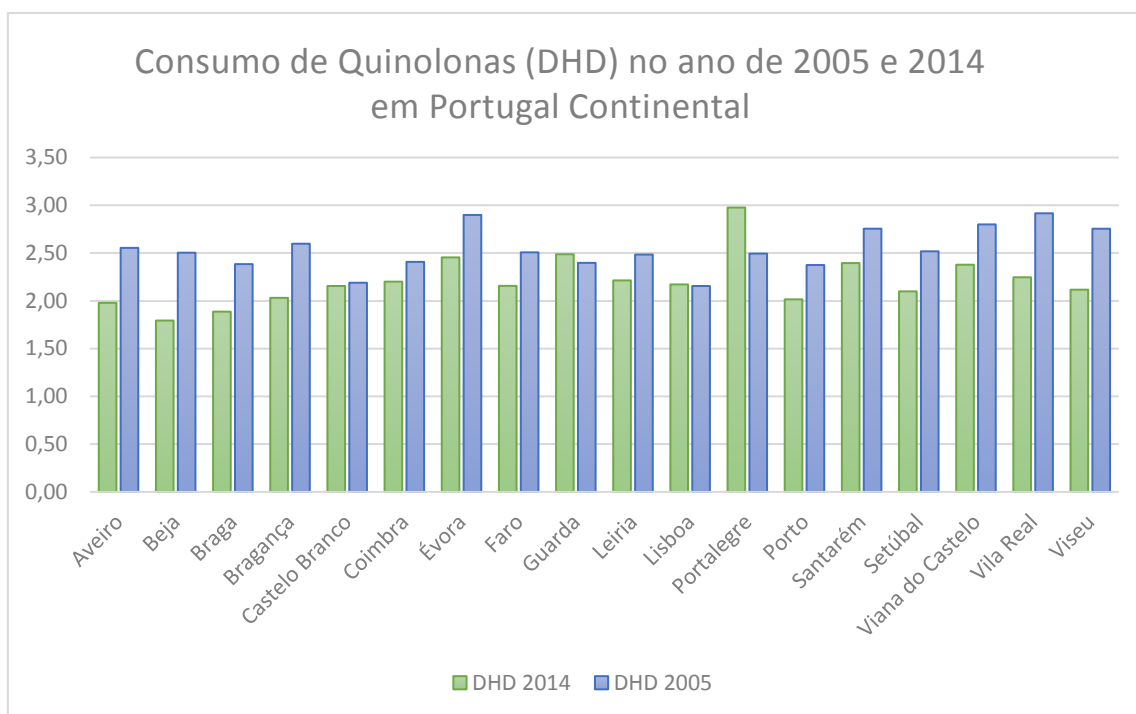
Relativamente à evolução do consumo de quinolonas utilizando o método DHD, verificou-se que entre 2005 e 2014 o consumo variou entre 2,42 DHD e 2,12 DHD, correspondendo a um decréscimo de 12,35%. Em termos distritais, o distrito com maior consumo em 2005, foi Vila Real, com 2,92 DHD e o que revelou um menor consumo foi Lisboa, com 2,16 DHD. No ano de 2014, Portalegre, é o distrito com maior consumo com 2,98 DHD, e Beja, o distrito com menor consumo com 1,79 DHD. Ao longo dos

dez anos de vigência e de reporte de consumos, é de assinalar a diminuição do consumo de quinolonas da grande maioria dos distritos, constituindo-se como exceções o distrito da Guarda, com um aumento de 3,75% em relação a 2005, Lisboa com um aumento de 0,77% e Portalegre com um aumento de 19,34%, em ambos os casos comparativamente a 2005. O distrito com maior redução de consumo foi o de Beja, com um decréscimo de 28,36% relativamente a 2005.

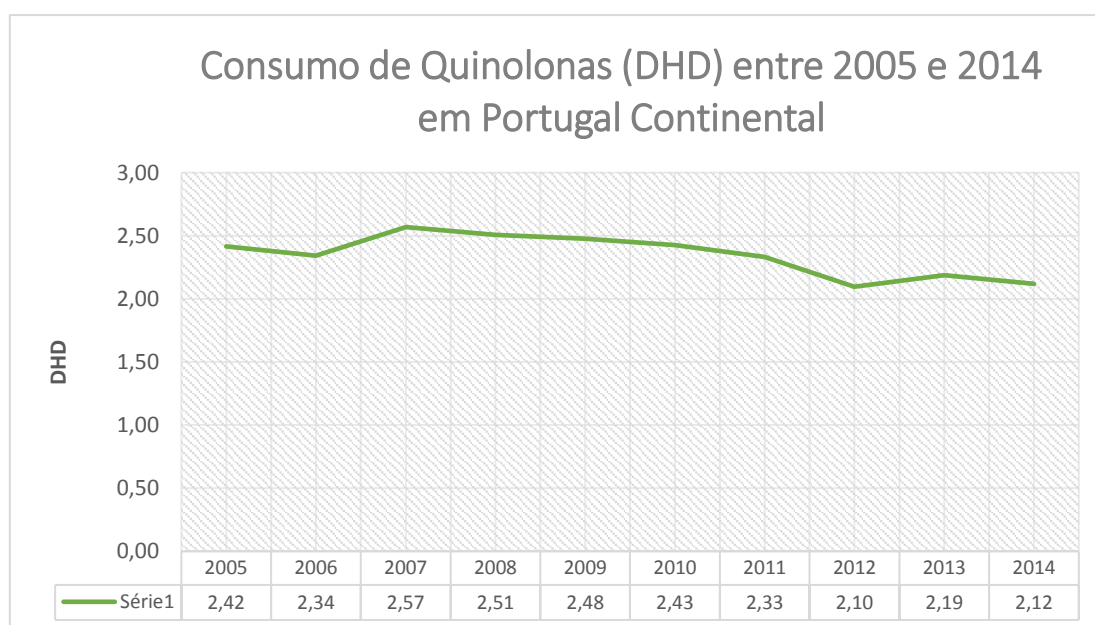
No que diz respeito à utilização do método PHD, o consumo variou entre 0,315 PHD em 2005 e 0,257 PHD em 2014, o que corresponde a uma diminuição de 18,31%. Em termos distritais constatou-se, que o maior consumo em 2005, pertenceu a Vila Real com 0,378 PHD e o menor consumo pertenceu a Lisboa com 0,283 PHD. Em 2014, Portalegre revelou-se o distrito com maior consumo com 0,359 PHD, enquanto que Beja foi o distrito com menor consumo com 0,217 PHD. Em termos de evolução de consumos, todos os distritos diminuíram o consumo nos dez anos em estudo, com exceção de Portalegre, que teve um acréscimo de 5,60%. O distrito de Beja, foi aquele que evidenciou uma maior diminuição do consumo de quinolonas, com 34,44%, relativamente a 2005.

**Tabela 2.1:** Evolução anual do consumo de Quinolonas (DHD) em Portugal Continental entre 2005 e 2014.

DHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var(%)
<b>Aveiro</b>	2,55	2,39	2,66	2,64	2,61	2,50	2,41	2,15	2,10	1,98	-22,53
<b>Beja</b>	2,50	2,42	2,53	2,56	2,72	2,68	2,29	1,87	1,88	1,79	-28,36
<b>Braga</b>	2,38	2,32	2,56	2,33	2,27	2,19	2,01	1,93	1,93	1,89	-20,86
<b>Bragança</b>	2,60	2,29	2,49	2,63	2,67	2,53	2,53	2,24	2,29	2,03	-21,82
<b>Castelo Branco</b>	2,19	2,05	2,39	2,23	2,10	2,06	2,24	2,10	2,18	2,16	-1,55
<b>Coimbra</b>	2,41	2,29	2,54	2,55	2,44	2,37	2,45	2,21	2,27	2,20	-8,59
<b>Évora</b>	2,90	2,64	2,91	2,89	2,86	2,81	2,67	2,52	2,67	2,45	-15,32
<b>Faro</b>	2,51	2,57	2,73	2,68	2,74	2,66	2,50	2,09	2,33	2,16	-13,99
<b>Guarda</b>	2,40	2,40	2,66	2,56	2,54	2,59	2,57	2,29	2,40	2,49	3,75
<b>Leiria</b>	2,48	2,44	2,74	2,77	2,67	2,65	2,55	2,17	2,27	2,21	-10,89
<b>Lisboa</b>	2,16	2,13	2,26	2,27	2,34	2,31	2,29	2,05	2,22	2,17	0,77
<b>Portalegre</b>	2,49	2,45	2,83	2,76	2,86	2,95	2,73	2,77	3,01	2,98	19,34
<b>Porto</b>	2,37	2,28	2,54	2,44	2,40	2,38	2,24	2,00	2,05	2,02	-15,13
<b>Santarém</b>	2,75	2,72	3,08	3,20	3,03	2,88	2,77	2,41	2,48	2,40	-13,06
<b>Setúbal</b>	2,52	2,40	2,57	2,43	2,36	2,31	2,22	2,02	2,22	2,10	-16,65
<b>Viana do Castelo</b>	2,80	2,82	3,15	3,00	2,94	2,83	2,60	2,43	2,47	2,38	-15,07
<b>Vila Real</b>	2,92	2,57	2,80	2,57	2,38	2,36	2,28	2,23	2,29	2,25	-22,97
<b>Viseu</b>	2,75	2,76	3,07	2,90	2,75	2,66	2,44	2,14	2,19	2,12	-23,16
<b>Continente</b>	2,42	2,34	2,57	2,51	2,48	2,43	2,33	2,10	2,19	2,12	-12,35



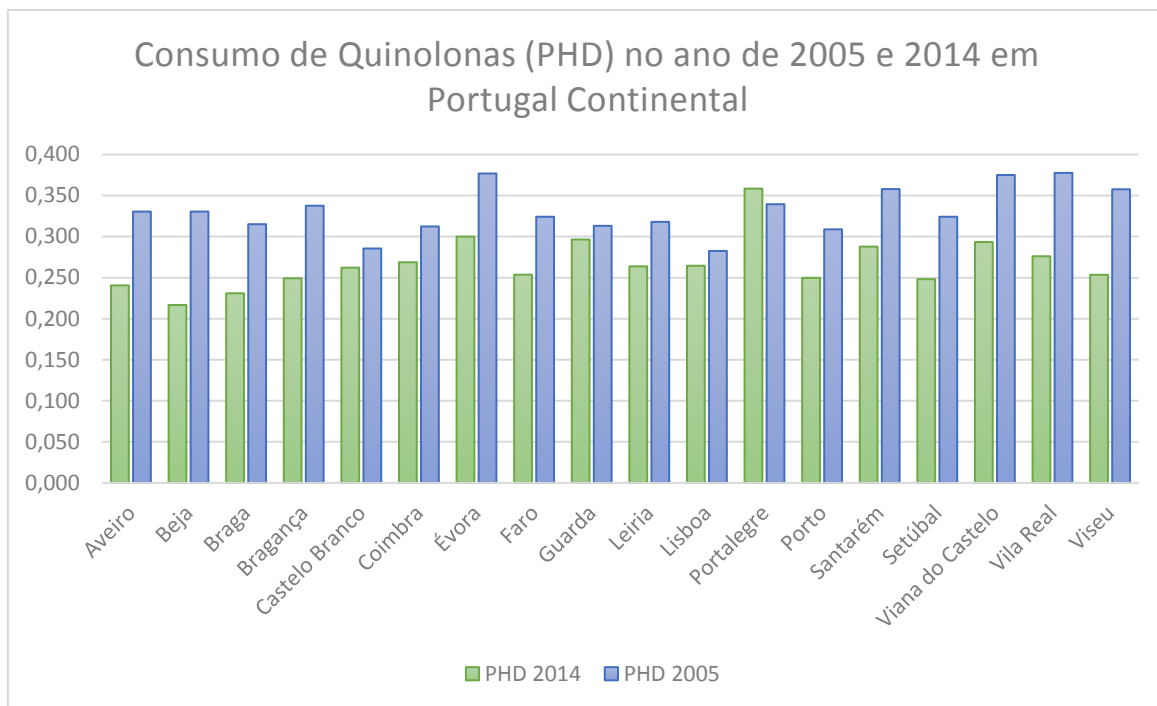
**Figura 2.1:** Comparação entre o consumo de Quinolonas (DHD) em 2005 e 2014 por distrito em Portugal Continental.



**Figura 2.2:** Evolução anual do consumo de Quinolonas entre 2005 e 2014 em Portugal Continental

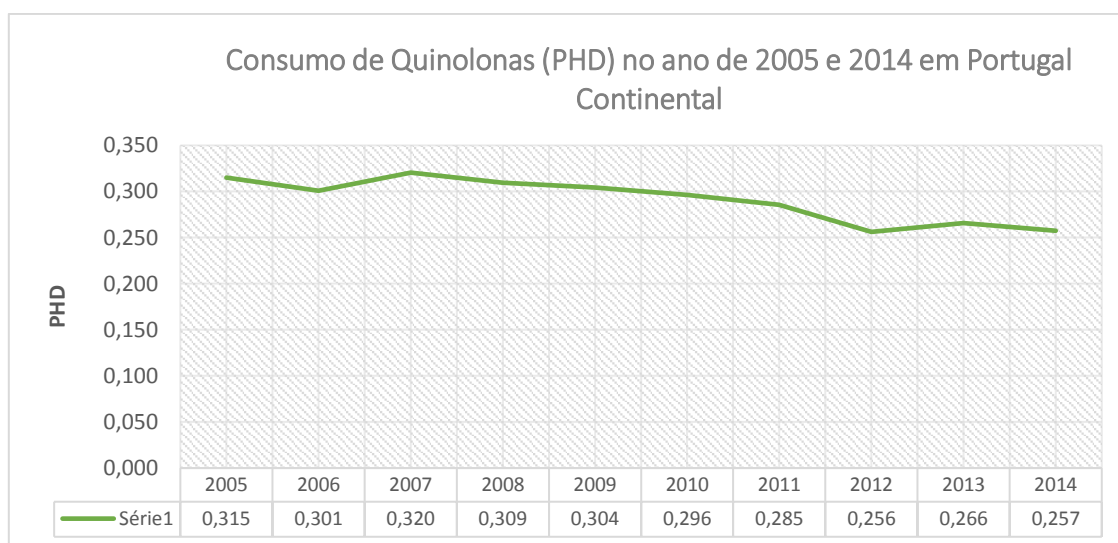
**Tabela 2.2:** Evolução anual do consumo de Quinolonas (PHD) de Quinolonas em Portugal Continental entre 2005 e 2014

PHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Aveiro</b>	0,331	0,306	0,331	0,326	0,320	0,306	0,295	0,262	0,256	0,241	-27,20
<b>Beja</b>	0,331	0,315	0,320	0,313	0,323	0,310	0,269	0,226	0,227	0,217	-34,44
<b>Braga</b>	0,315	0,302	0,323	0,291	0,282	0,270	0,249	0,237	0,236	0,231	-26,71
<b>Bragança</b>	0,338	0,297	0,314	0,325	0,330	0,310	0,313	0,274	0,279	0,249	-26,18
<b>Castelo Branco</b>	0,286	0,265	0,294	0,272	0,256	0,252	0,279	0,262	0,270	0,262	-8,17
<b>Coimbra</b>	0,312	0,293	0,315	0,314	0,300	0,292	0,304	0,272	0,278	0,269	-13,96
<b>Évora</b>	0,377	0,339	0,364	0,355	0,348	0,338	0,322	0,299	0,318	0,300	-20,40
<b>Faro</b>	0,324	0,326	0,338	0,329	0,331	0,321	0,297	0,249	0,268	0,254	-21,77
<b>Guarda</b>	0,313	0,306	0,324	0,315	0,310	0,314	0,313	0,279	0,286	0,297	-5,31
<b>Leiria</b>	0,318	0,307	0,335	0,339	0,324	0,319	0,309	0,262	0,272	0,264	-17,04
<b>Lisboa</b>	0,283	0,274	0,285	0,282	0,289	0,284	0,280	0,252	0,270	0,265	-6,38
<b>Portalegre</b>	0,339	0,325	0,366	0,350	0,357	0,361	0,335	0,337	0,363	0,359	5,60
<b>Porto</b>	0,309	0,294	0,320	0,304	0,298	0,294	0,278	0,249	0,255	0,250	-19,13
<b>Santarém</b>	0,358	0,346	0,378	0,388	0,366	0,346	0,334	0,288	0,297	0,288	-19,59
<b>Setúbal</b>	0,324	0,302	0,313	0,294	0,285	0,277	0,265	0,240	0,261	0,248	-23,45
<b>Viana do Castelo</b>	0,375	0,371	0,401	0,376	0,369	0,352	0,327	0,301	0,305	0,293	-21,76
<b>Vila Real</b>	0,378	0,329	0,350	0,318	0,294	0,289	0,284	0,278	0,283	0,276	-26,89
<b>Viseu</b>	0,358	0,353	0,378	0,352	0,334	0,323	0,298	0,259	0,260	0,253	-29,13
<b>Continente</b>	0,315	0,301	0,320	0,309	0,304	0,296	0,285	0,256	0,266	0,257	-18,31



**Figura 2.3:** Comparação entre o consumo de Quinolonas (PHD) em 2005 e 2014 por distrito em Portugal Continental.

As figuras 2.2 e 2.4 representam a tendência de consumos de Quinolonas em Portugal Continental entre 2005 e 2014. Os dois métodos mostram uma diminuição progressiva do consumo deste grupo de antibióticos, principalmente a partir de 2008. Existe um consumo máximo por DHD e PHD em 2007, com 2,57 DHD e 0,320 PHD, respetivamente. Já 2012 foi o ano onde se verificou o menor consumo, com 2,10 DHD e 0,256 PHD.



**Figura 2.4:** Evolução anual do consumo de Quinolonas entre 2005 e 2014 em Portugal Continental

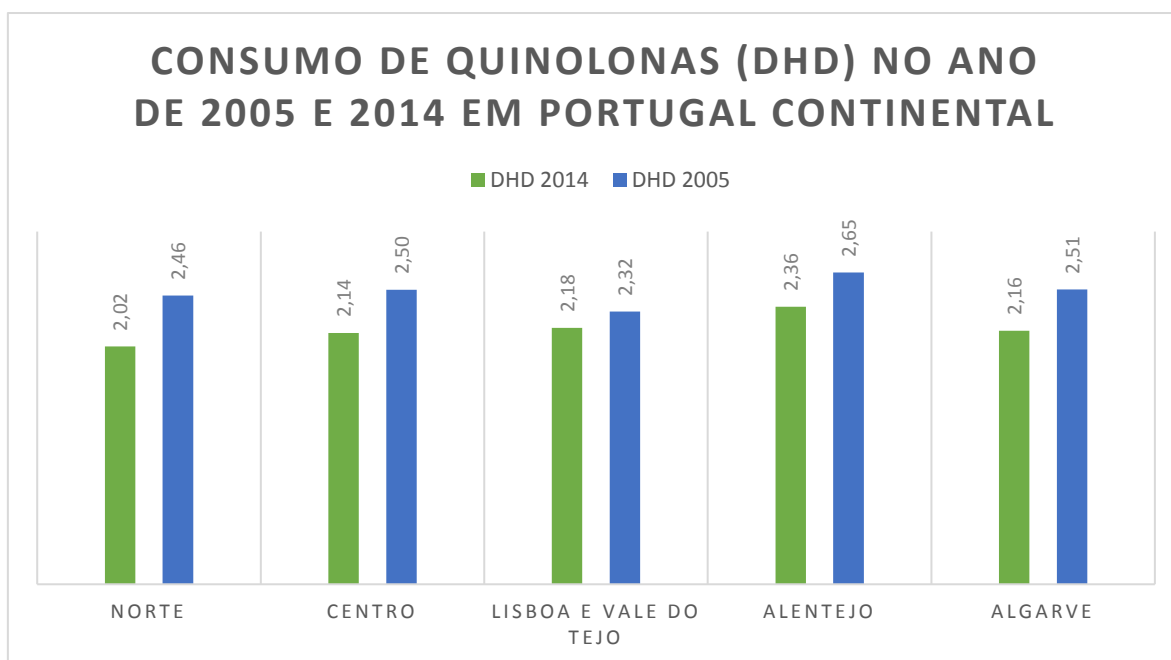
### 2.4.2 Consumo por Região de Saúde

A tabela 2.3 e as figuras 2.5 e 2.6, representam a evolução do consumo de quinolonas baseado no DHD, por região de saúde, e a tabela 2.4 e as figuras 2.7 e 2.8, representam o consumo de quinolonas baseado no PHD. Analisando os dados verificamos que em 2014 o consumo de quinolonas era mais elevado na Região de Saúde do Alentejo e menos elevado na Região de Saúde

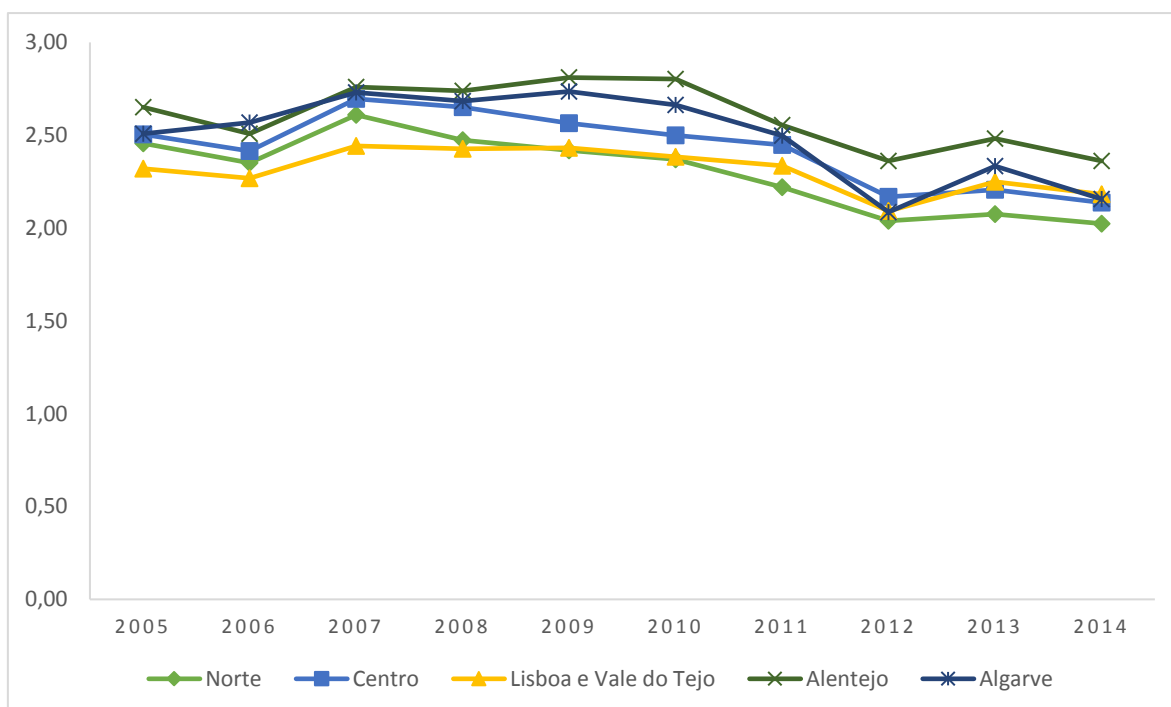
A evolução do consumo em DHD apresenta uma tendência de decréscimo, tendo havido uma diminuição em todas as regiões de saúde, com a maior variação negativa a pertencer à região de saúde do Norte, com (-17,58%). Já a região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo foi, a que apresentou o menor decréscimo (-5,93%). O mesmo aconteceu com o consumo traduzido em PHD, que apresentou algum decréscimo em todas as regiões de saúde. Assim, a região com maior redução no consumo de quinolonas foi a Região do Norte (-22,30%), e a região com menor decréscimo, a região de Lisboa e Vale do Tejo (-12,84%). Em Portugal Continental verificou-se um decréscimo de 12,35%.

**Tabela 2.3:** Consumo de Quinolonas (DHD) por Região de Saúde em Portugal Continental entre 2005 e 2014

DHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Norte</b>	2,46	2,35	2,61	2,47	2,42	2,37	2,22	2,04	2,08	2,02	-17,58
<b>Centro</b>	2,50	2,41	2,70	2,65	2,56	2,50	2,45	2,17	2,21	2,14	-14,65
<b>Lisboa e Vale do Tejo</b>	2,32	2,27	2,44	2,43	2,43	2,38	2,34	2,09	2,25	2,18	-5,93
<b>Alentejo</b>	2,65	2,51	2,76	2,74	2,81	2,80	2,55	2,36	2,48	2,36	-10,89
<b>Algarve</b>	2,51	2,57	2,73	2,68	2,74	2,66	2,50	2,09	2,33	2,16	-13,99
<b>Continente</b>	2,42	2,34	2,57	2,51	2,48	2,43	2,33	2,10	2,19	2,12	-12,35



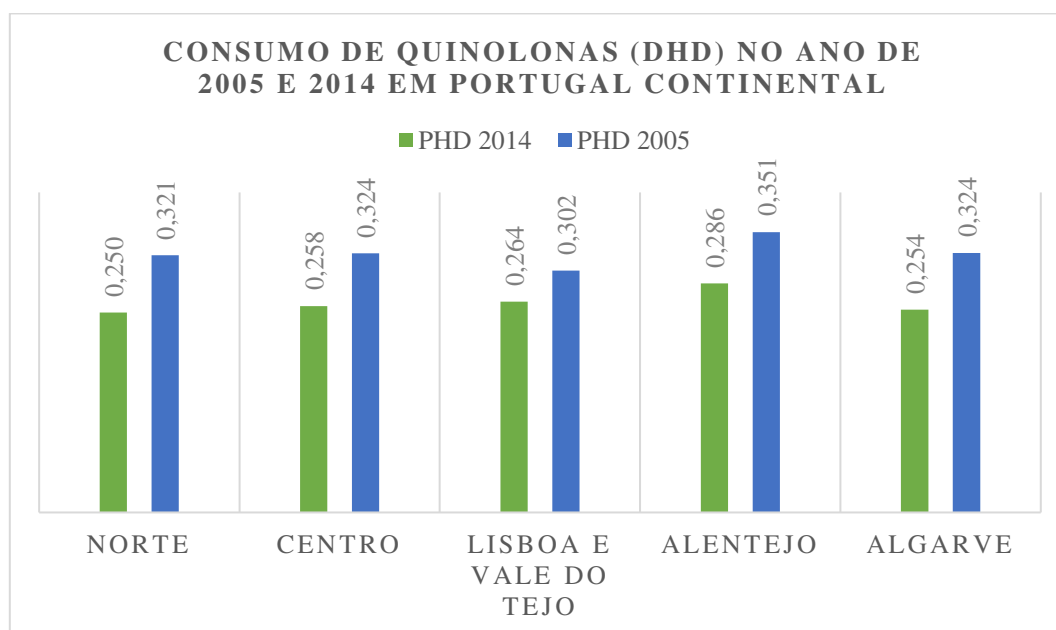
**Figura 2.5:** Distribuição do consumo de Quinolonas por região de saúde (DHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.



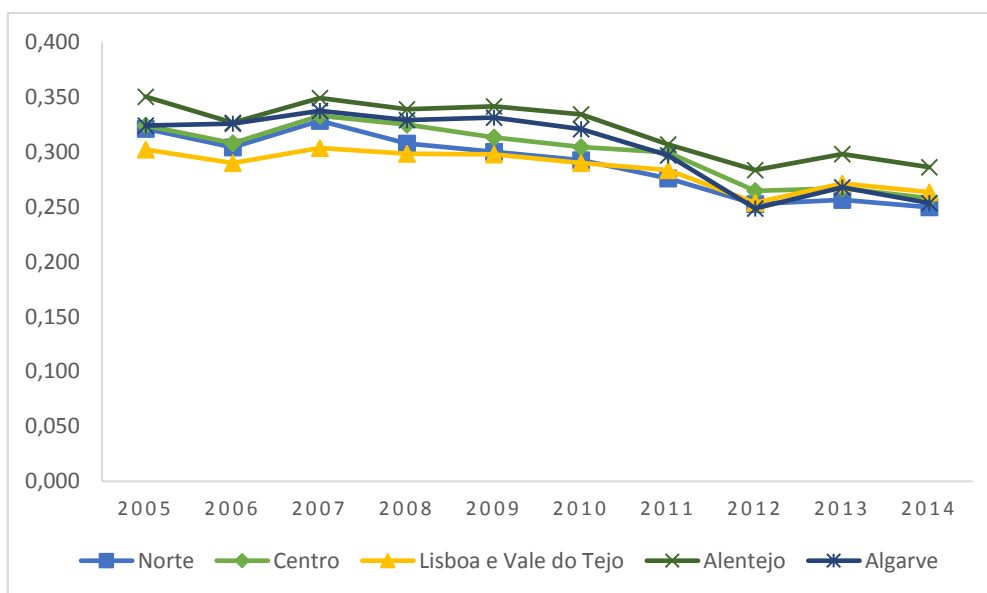
**Figura 2.6:** Evolução anual do consumo de Quinolonas por região de saúde (DHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.

**Tabela 2.4:** Consumo de Quinolonas (PHD) por Região de Saúde em Portugal Continental entre 2005 e 2014

PHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
Norte	0,321	0,304	0,329	0,308	0,300	0,293	0,276	0,253	0,256	0,250	-22,30
Centro	0,324	0,308	0,333	0,325	0,313	0,305	0,300	0,265	0,267	0,258	-20,40
Lisboa e Vale do Tejo	0,302	0,290	0,304	0,299	0,298	0,290	0,284	0,254	0,271	0,264	-12,84
Alentejo	0,351	0,327	0,349	0,339	0,342	0,334	0,307	0,284	0,298	0,286	-18,30
Algarve	0,324	0,326	0,338	0,329	0,331	0,321	0,297	0,249	0,268	0,254	-21,77
Continente	0,315	0,301	0,320	0,309	0,304	0,296	0,285	0,256	0,266	0,257	-18,31



**Figura 2.7:** Comparação entre o consumo de Quinolonas por região de saúde (PHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.



**Figura 2.8:** Evolução anual do consumo de Quinolonas por região de saúde (PHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.

### 2.4.3 Evolução do consumo de Quinolonas por molécula

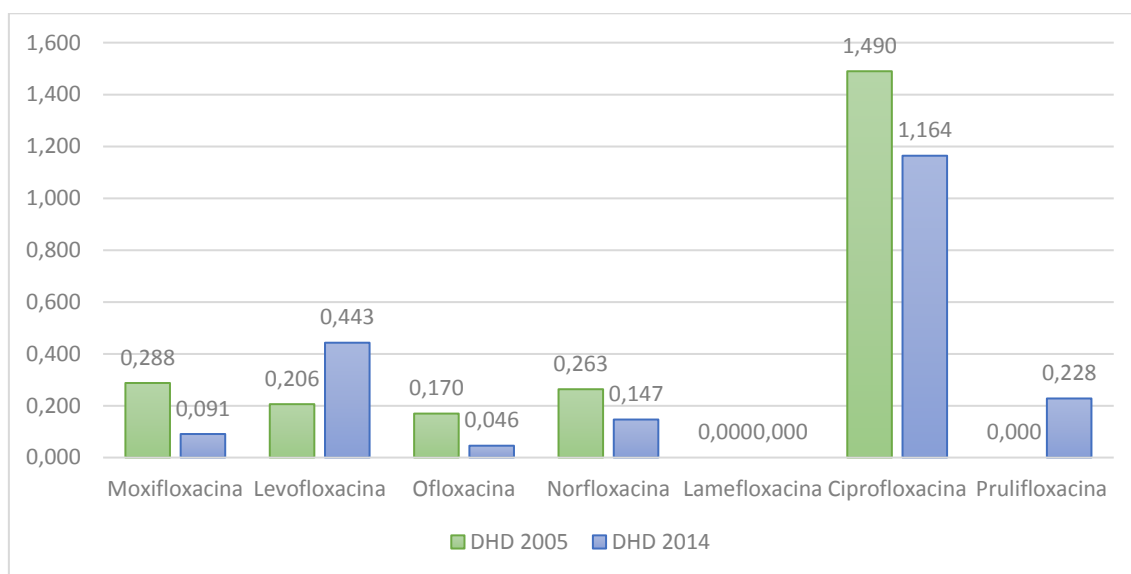
#### 2.4.3.1 Consumo em Portugal Continental

A Tabela 2.5 e as figuras 2.9 e 2.10 referem-se à evolução do consumo de cada molécula de quinolonas em DHD. Com a Figura 21 pretende-se apresentar a variação do consumo que houve entre 2005 e 2014, por molécula. A tabela 2.6 e as figuras 2.11 e 2.12 correspondem à evolução do consumo de cada molécula de quinolonas em PHD. No que diz respeito ao consumo em DHD, verificou-se uma diminuição global no consumo das moléculas, tendo-se registado uma diminuição global de 12,35%, entre 2005 e 2014, sendo a ofloxacina, a quinolona que apresentou o maior decréscimo (73,05%). As únicas moléculas que registaram um aumento do consumo foram a levofloxacina, com 115,12% de crescimento em relação a 2005, e a prulifloxacina. Para esta última, não existe a possibilidade de avaliar a variação de consumos, dado ter sido passível de comercialização apenas em 2007.

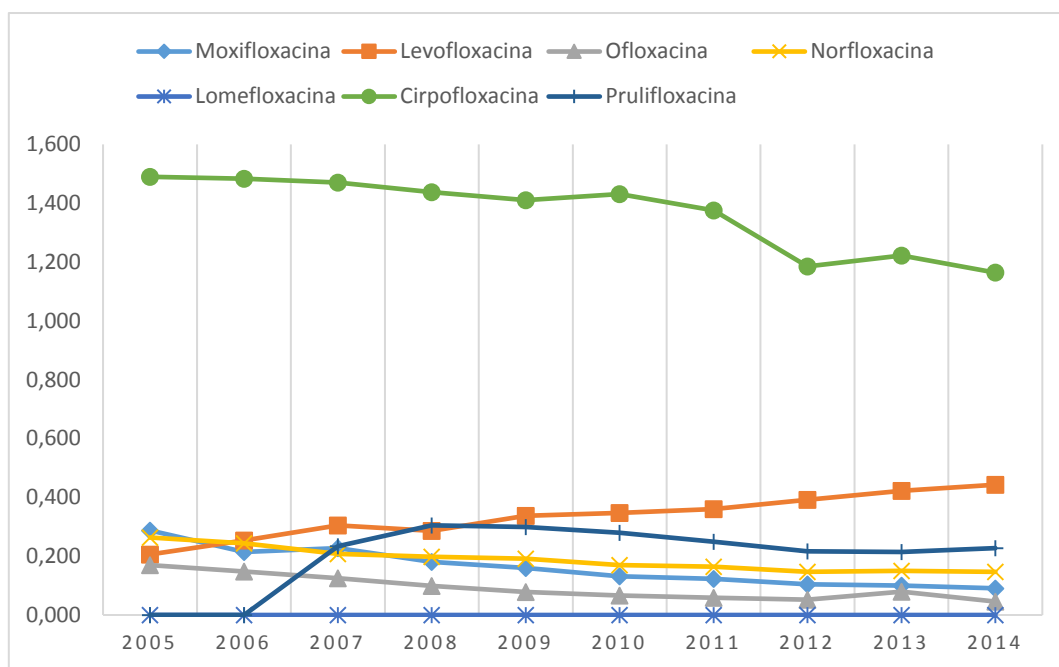
Falando do consumo em PHD, verifica-se a mesma tendência que para o consumo por DHD, com o consumo global a diminuir 18,31%, tendo a lomefloxacina sofrido a maior diminuição, com 99,58%. Apenas a levofloxacina e prulifloxacina sofreram aumentos, com a primeira a aumentar 122,86%, e a segunda sem manifestar qualquer variação, devido à sua entrada no mercado apenas em 2007.

**Tabela 2.5:** Consumo de Quinolonas por molécula (DHD) em Portugal Continental entre 2005 e 2014

DHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Moxifloxacina</b>	0,288	0,215	0,227	0,181	0,160	0,132	0,123	0,105	0,100	0,091	-68,44
<b>Levofloxacina</b>	0,206	0,253	0,305	0,286	0,337	0,347	0,360	0,392	0,422	0,443	115,12
<b>Ofloxacina</b>	0,170	0,148	0,125	0,099	0,078	0,066	0,059	0,052	0,079	0,046	-73,05
<b>Norfloxacina</b>	0,263	0,243	0,208	0,198	0,191	0,169	0,165	0,147	0,150	0,147	-44,35
<b>Lomefloxacina</b>	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	—
<b>Ciprofloxacina</b>	1,490	1,483	1,471	1,437	1,411	1,431	1,376	1,185	1,222	1,164	-21,87
<b>Prulifloxacina</b>	0,000	0,000	0,234	0,305	0,300	0,280	0,249	0,216	0,215	0,228	—
<b>Total</b>	2,416	2,343	2,569	2,506	2,476	2,426	2,331	2,096	2,188	2,118	-12,355



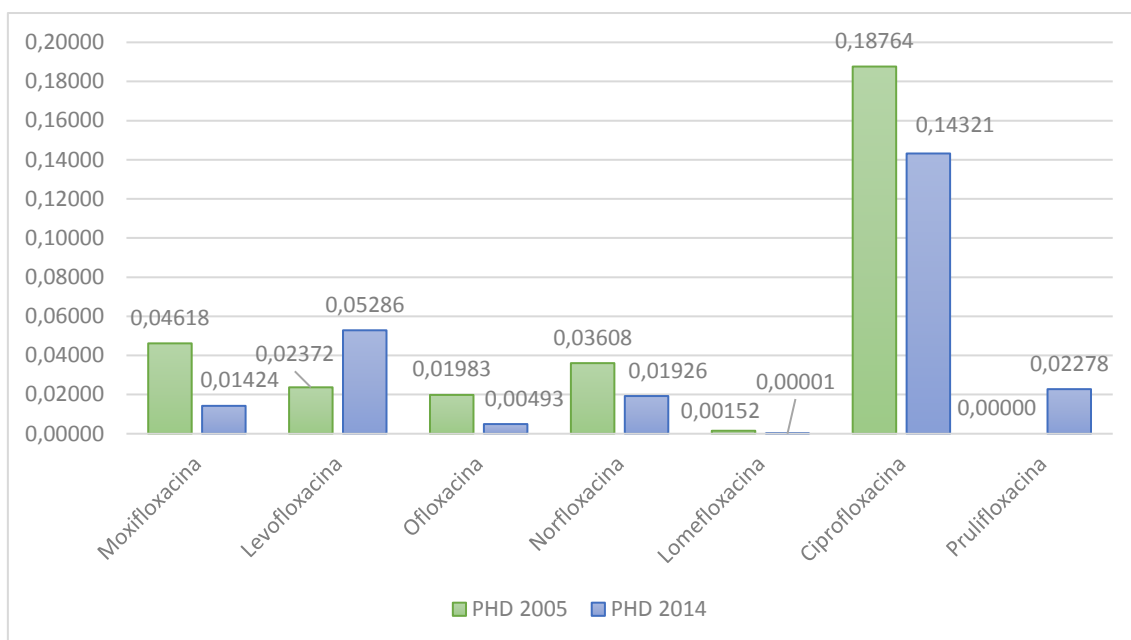
**Figura 2.9:** Comparação entre o consumo de Quinolonas por molécula (DHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.



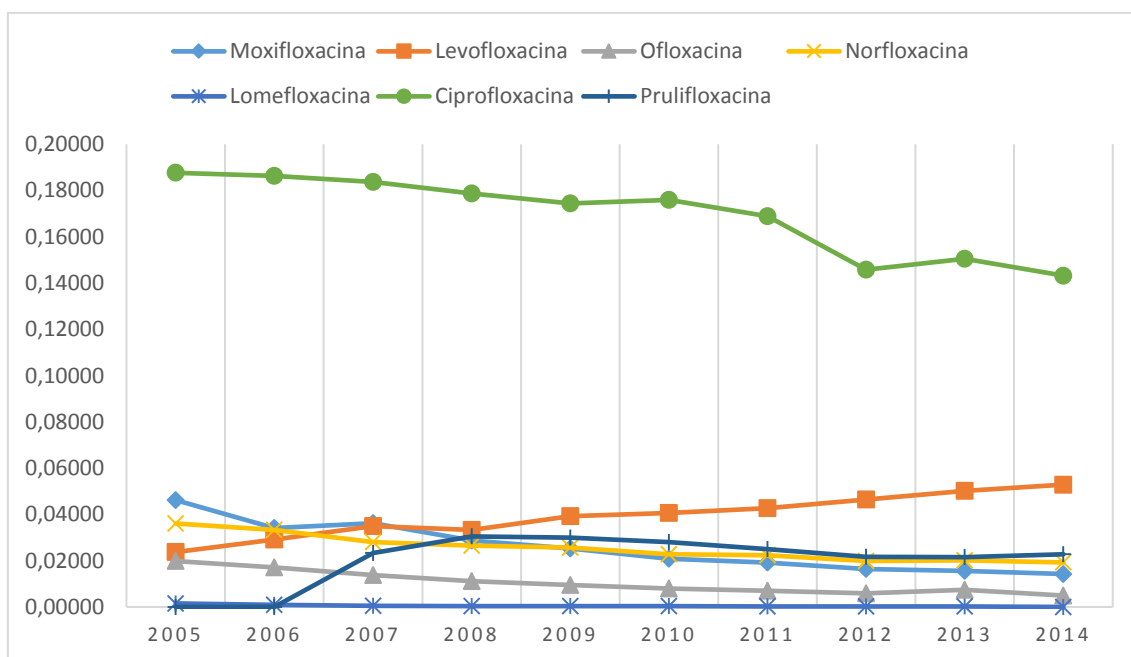
**Figura 2.10:** Evolução anual do consumo de quinolonas por molécula (DHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.

**Tabela 2.6:** Consumo de Quinolonas por molécula (PHD) em Portugal Continental entre 2005 e 2014

PHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var(%)
<b>Moxifloxacina</b>	0,04618	0,03415	0,03612	0,02878	0,02521	0,02078	0,01924	0,01638	0,01561	0,01424	-69,16
<b>Levofloxacina</b>	0,02372	0,02910	0,03494	0,03328	0,03929	0,04059	0,04275	0,04649	0,05017	0,05286	122,86
<b>Ofloxacina</b>	0,01983	0,01704	0,01383	0,01118	0,00948	0,00801	0,00705	0,00594	0,00747	0,00493	-75,13
<b>Norfloxacina</b>	0,03608	0,03325	0,02798	0,02654	0,02562	0,02283	0,02230	0,01991	0,02014	0,01926	-46,62
<b>Lomefloxacina</b>	0,00152	0,00089	0,00053	0,00039	0,00031	0,00029	0,00025	0,00020	0,00022	0,00001	-99,58
<b>Ciprofloxacina</b>	0,18764	0,18630	0,18374	0,17872	0,17447	0,17599	0,16889	0,14571	0,15054	0,14321	-23,68
<b>Prulifloxacina</b>	0,00000	0,00000	0,02335	0,03048	0,02996	0,02798	0,02494	0,02160	0,02146	0,02278	_____
<b>Total</b>	0,3150	0,3007	0,3205	0,3094	0,3043	0,2965	0,2854	0,2562	0,2656	0,2573	-18,31



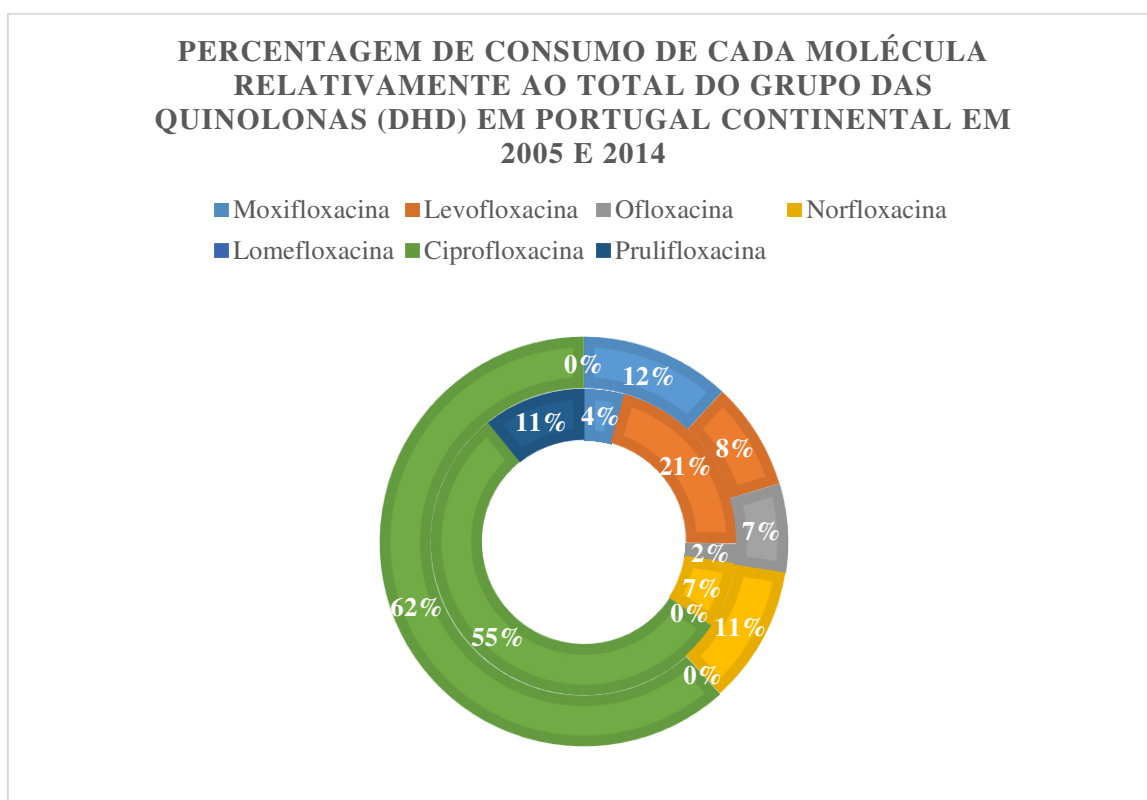
**Figura 2.11:** Comparação entre o consumo de Quinolonas por molécula (PHD) em 2005 e 2014 em Portugal Continental.



**Figura 2.12:** Evolução anual do consumo de Quinolonas por molécula (PHD) entre 2005 e 2014 em Portugal Continental.

No que diz respeito à figura 2.13, constata-se uma diminuição da maioria das moléculas, com a ciprofloxacina a diminuir de 62% para 55%; a moxifloxacina de 12% para 4%; a ofloxacina de 7% para 2% e a norfloxacina de 11% para 7%, para o período comparativo mediado entre 2005-2014 e para todas as moléculas.

Já a levofloxacina e a prulifloxacina, sofreram um aumento nos seus consumos, tendo a primeira aumentado de 8% para 21%, nos períodos temporais comparados, 2005 e 2014, e a segunda de 0% em 2005 para 11% em 2014.



**Figura 2.13:** Percentagem de consumo de cada molécula relativamente ao total do consumo de quinolonas (DHD) em Portugal Continental em 2005 e 2014. O anel exterior representa o ano de 2005 e o anel interior o anel de 2014.

#### 2.4.3.2 Consumo por Gerações de Quinolonas

Os dados referentes à tabela 2.7 e às figuras 2.14 e 2.15, dizem respeito ao consumo de Quinolonas em DHD, de acordo com as três gerações e obedecendo a uma distribuição por distrito de consumos em Portugal Continental, entre 2005 e 2014. A tabela 2.8 e as figuras 2.16 e 2.17, dizem respeito ao consumo de quinolonas em PHD, de acordo com as três gerações e obedecendo a uma distribuição por distrito de consumos em Portugal Continental, entre 2005 e 2014. Tanto para o consumo em DHD

como para o consumo em PHD, a primeira linha corresponde à primeira geração, a segunda linha à segunda geração e a terceira linha à terceira geração.

Começando pelo consumo em DHD, verificou-se uma diminuição em todos os distritos relativamente ao consumo da primeira geração. O distrito com a maior diminuição no DHD foi Bragança, com uma diminuição de 56,05%, seguindo-se o de Santarém, com uma diminuição de 54,68%, e Viseu com uma diminuição de 53,56%. No respeitante à segunda geração, apurou-se uma maior diversidade de variações de consumos, isto porque, existem distritos com uma diminuição e outros distritos do território continental com um aumento do consumo de quinolonas de segunda geração. Os distritos de Beja, Vila Real e Aveiro são aqueles que mostram uma maior diminuição dos consumos, com quebras de 29,32%, 27,54% e 26,69%, respetivamente. Contrariamente, Portalegre, Lisboa e Guarda são os únicos que apresentam subidas no consumo, com aumentos de 47,14%, 9,36% e 6,99%, respetivamente.

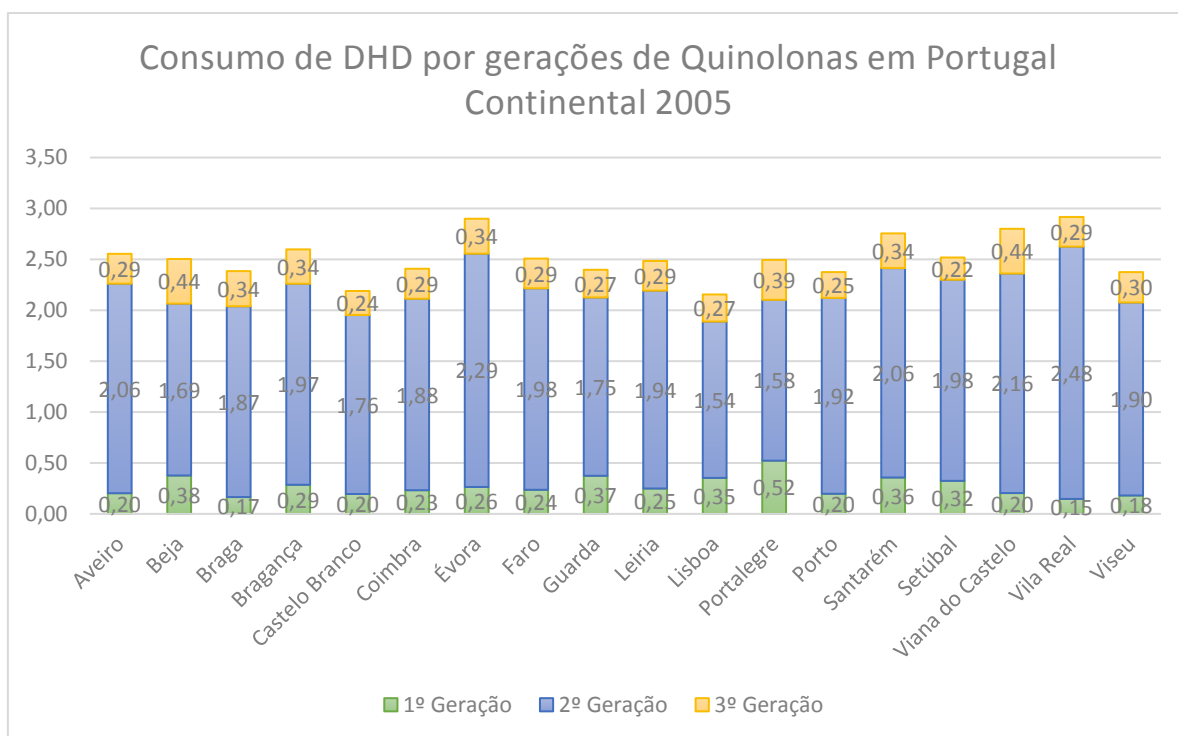
Na terceira geração esta variação de consumos continua, mas de forma invertida, ou seja, a maioria dos distritos regista um aumento do consumo em DHD, existindo, porém, um pequeno número de distritos, que apresentam decréscimo de consumo. Beja, Bragança e Braga, são os três distritos com maior diminuição de consumos, com reduções de 21,22%, 12,43% e 17,94%, respetivamente. Em relação aos distritos que mais aumentaram os consumos destacam-se: Faro, Setúbal e Guarda com acréscimo de 67,25%, 49,97% e 49,23%, respetivamente.

**Tabela 2.7:** Consumo de quinolonas (DHD) por geração, por distrito em Portugal Continental entre 2005 e 2014. A primeira linha de cada distrito corresponde à primeira geração, a segunda linha à segunda geração e a terceira linha à terceira geração

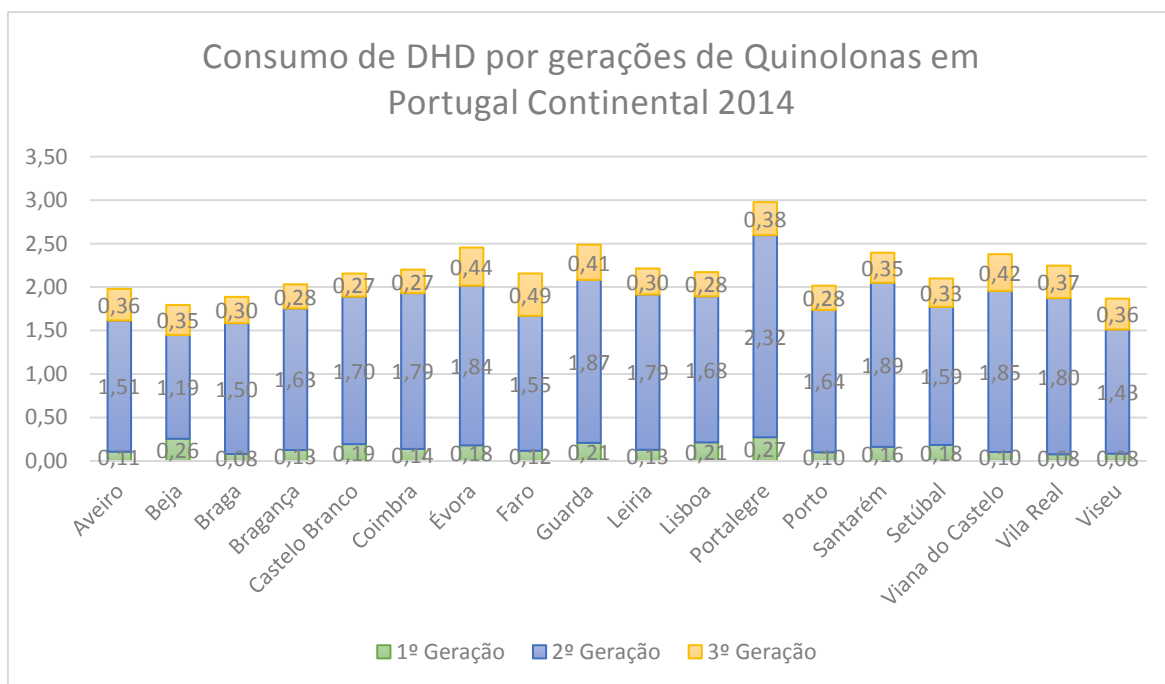
DHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Aveiro</b>	0,20	0,19	0,16	0,14	0,14	0,13	0,11	0,10	0,11	0,11	-47,45
	2,06	2,00	2,03	1,99	1,99	1,92	1,89	1,71	1,65	1,51	-26,69
	0,29	0,21	0,47	0,51	0,48	0,45	0,41	0,34	0,34	0,36	24,08
<b>Beja</b>	0,38	0,32	0,30	0,31	0,24	0,24	0,28	0,28	0,30	0,26	-32,38
	1,69	1,80	1,79	1,81	2,03	1,93	1,58	1,26	1,27	1,19	-29,32
	0,44	0,30	0,45	0,45	0,45	0,51	0,43	0,33	0,31	0,35	-21,22
<b>Braga</b>	0,17	0,15	0,12	0,13	0,13	0,10	0,09	0,09	0,08	0,08	-51,60
	1,87	1,92	1,90	1,66	1,63	1,65	1,54	1,49	1,50	1,50	-19,71
	0,34	0,26	0,54	0,53	0,52	0,44	0,38	0,36	0,35	0,30	-12,43
<b>Bragança</b>	0,29	0,26	0,22	0,19	0,21	0,15	0,15	0,15	0,15	0,13	-56,05
	1,97	1,82	1,70	1,78	1,80	1,79	1,89	1,72	1,81	1,63	-17,52
	0,34	0,22	0,57	0,67	0,66	0,58	0,48	0,37	0,34	0,28	-17,94
<b>Castelo Branco</b>	0,20	0,16	0,15	0,12	0,13	0,14	0,15	0,14	0,17	0,19	-1,11
	1,76	1,75	1,79	1,53	1,45	1,57	1,76	1,70	1,79	1,70	-3,51
	0,24	0,14	0,45	0,58	0,53	0,34	0,33	0,26	0,22	0,27	12,64
<b>Coimbra</b>	0,23	0,23	0,19	0,19	0,17	0,17	0,16	0,14	0,14	0,14	-40,47
	1,88	1,85	1,87	1,86	1,81	1,80	1,90	1,78	1,85	1,79	-4,75
	0,29	0,21	0,48	0,50	0,45	0,40	0,39	0,29	0,28	0,27	-7,93
<b>Évora</b>	0,26	0,24	0,17	0,14	0,15	0,12	0,14	0,14	0,16	0,18	-32,09
	2,29	2,17	2,34	2,25	2,25	2,31	2,17	2,12	2,15	1,84	-19,86
	0,34	0,23	0,40	0,50	0,46	0,38	0,37	0,26	0,36	0,44	27,89
<b>Faro</b>	0,24	0,22	0,19	0,18	0,16	0,13	0,13	0,12	0,12	0,12	-50,42
	1,98	2,09	2,07	2,06	2,13	2,11	1,98	1,67	1,87	1,55	-21,60
	0,29	0,27	0,46	0,45	0,45	0,43	0,39	0,29	0,34	0,49	67,25
<b>Guarda</b>	0,37	0,34	0,27	0,24	0,25	0,25	0,26	0,22	0,20	0,21	-44,37
	1,75	1,86	1,88	1,78	1,81	1,88	1,86	1,75	1,85	1,87	6,99
	0,27	0,20	0,51	0,54	0,48	0,46	0,45	0,32	0,35	0,41	49,23
<b>Leiria</b>	0,25	0,22	0,19	0,18	0,18	0,15	0,15	0,13	0,13	0,13	-48,31
	1,94	2,01	2,06	2,06	2,03	2,04	1,99	1,72	1,84	1,79	-8,10
	0,29	0,21	0,49	0,53	0,46	0,46	0,41	0,31	0,30	0,30	2,61

**Tabela 2.7:** Consumo de quinolonas (DHD) por geração, por distrito em Portugal Continental entre 2005 e 2014. A primeira linha de cada distrito corresponde à primeira geração, a segunda linha à segunda geração e a terceira linha à terceira geração

DHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Lisboa</b>	0,35	0,33	0,29	0,28	0,28	0,25	0,24	0,22	0,23	0,21	-39,51
	1,54	1,59	1,61	1,62	1,70	1,73	1,73	1,55	1,70	1,68	9,36
	0,27	0,21	0,36	0,37	0,35	0,32	0,32	0,29	0,29	0,28	4,67
<b>Portalegre</b>	0,52	0,45	0,39	0,34	0,41	0,34	0,33	0,32	0,29	0,27	-47,86
	1,58	1,70	1,85	1,93	1,95	2,11	2,06	2,18	2,44	2,32	47,14
	0,39	0,29	0,60	0,49	0,50	0,50	0,34	0,27	0,27	0,38	-3,04
<b>Porto</b>	0,20	0,19	0,16	0,16	0,15	0,13	0,12	0,10	0,10	0,10	-49,52
	1,92	1,91	1,94	1,81	1,81	1,86	1,77	1,61	1,67	1,64	-14,92
	0,25	0,18	0,44	0,47	0,44	0,39	0,35	0,30	0,28	0,28	10,09
<b>Santarém</b>	0,36	0,32	0,28	0,24	0,23	0,19	0,18	0,15	0,17	0,16	-54,68
	2,06	2,13	2,17	2,29	2,18	2,16	2,12	1,84	1,92	1,89	-8,28
	0,34	0,27	0,63	0,67	0,62	0,54	0,47	0,42	0,39	0,35	1,79
<b>Setúbal</b>	0,32	0,29	0,23	0,21	0,20	0,19	0,19	0,16	0,17	0,18	-43,32
	1,98	1,96	1,93	1,79	1,72	1,71	1,66	1,52	1,72	1,59	-19,62
	0,22	0,15	0,40	0,43	0,44	0,41	0,37	0,34	0,33	0,33	49,97
<b>Viana do Castelo</b>	0,20	0,19	0,16	0,15	0,13	0,12	0,15	0,14	0,11	0,10	-49,80
	2,16	2,29	2,34	2,11	2,11	2,14	1,95	1,85	2,00	1,85	-14,09
	0,44	0,34	0,65	0,74	0,69	0,58	0,51	0,45	0,36	0,42	-3,70
<b>Vila Real</b>	0,15	0,15	0,13	0,13	0,10	0,08	0,08	0,09	0,08	0,08	-47,86
	2,48	2,22	2,26	1,88	1,74	1,81	1,82	1,82	1,82	1,80	-27,54
	0,29	0,20	0,42	0,56	0,54	0,47	0,38	0,32	0,38	0,37	28,48
<b>Viseu</b>	0,18	0,19	0,15	0,14	0,13	0,11	0,11	0,11	0,09	0,08	-53,56
	1,90	2,04	1,93	1,78	1,74	1,80	1,67	1,46	1,49	1,43	-24,68
	0,30	0,23	0,60	0,61	0,55	0,46	0,41	0,36	0,38	0,36	19,24



**Figura 2.14:** Consumo de Quinolonas (DHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2005



**Figura 2.15:** Consumo de Quinolonas (DHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2014

Quanto ao consumo em PHD as variações mantêm-se. Na primeira geração, e tal como no consumo em DHD, todos os distritos diminuem os consumos similarmente, sendo respetivamente, Bragança, Santarém e Viseu, os que apresentam as maiores descidas, com 59,10%, 55,65% e 55,19%.

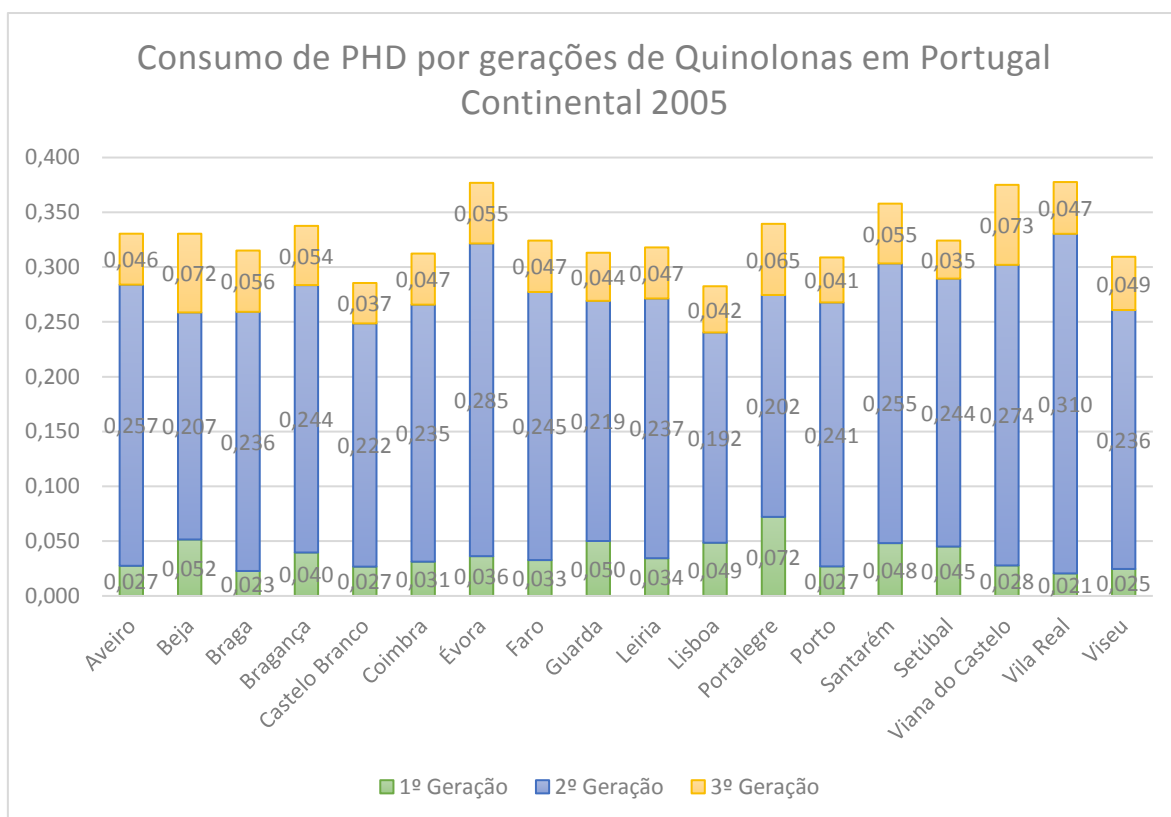
Na segunda geração existem oscilações manifestas nos consumos, com os distritos de Beja, Aveiro e Vila Real a apresentarem as maiores reduções que são respetivamente de 31,72%, 28,24% e 27,40%. Portalegre, Lisboa e Guarda são os distritos que aumentaram os consumos, com 37,92%, 6,04% e 2,79%, respetivamente. Por último, nas quinolonas de terceira geração - Beja, Bragança e Braga - apresentam as maiores descidas que são de - 43,41%, 40,57% e 36,20%, respetivamente. Faro, Setúbal e Guarda são os distritos que aumentaram os seus consumos - com subidas de 15,49%, 4,93% e 0,81%, respetivamente.

**Tabela 2.8:** Consumo de quinolonas (PHD) por geração, por distrito em Portugal Continental entre 2005 e 2014. A primeira linha de cada distrito corresponde à primeira geração, a segunda linha à segunda geração e a terceira linha à terceira geração

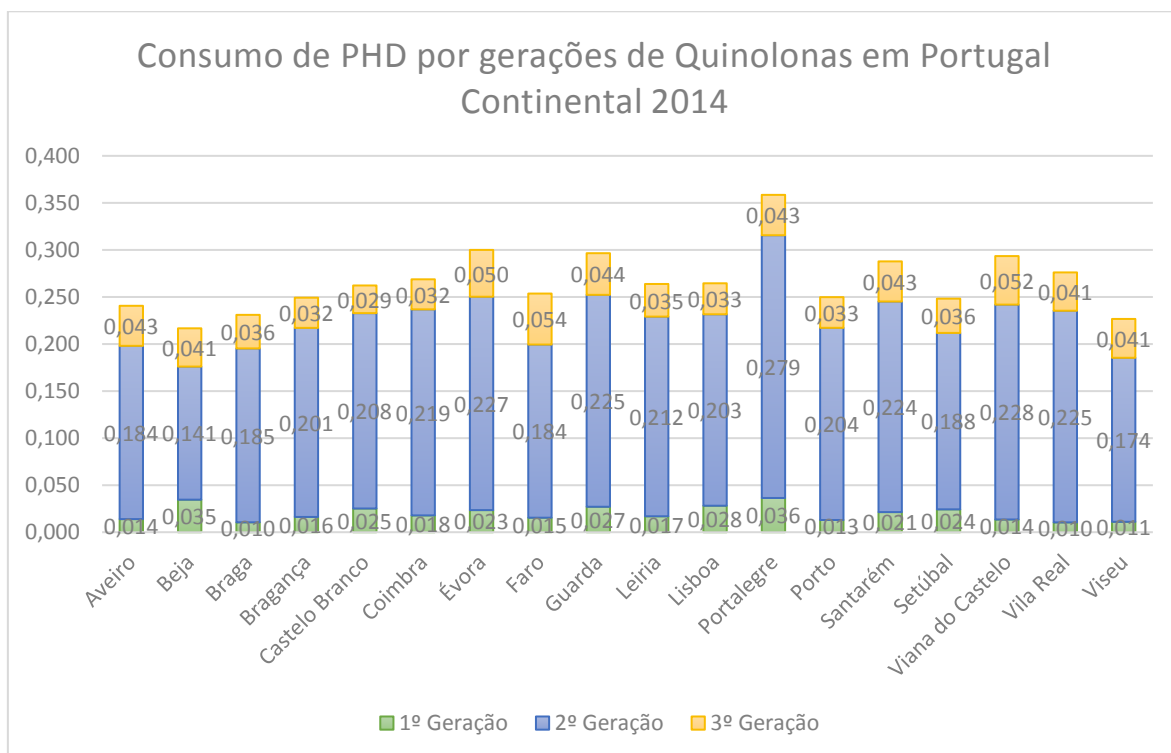
PHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Aveiro</b>	0,027	0,025	0,022	0,019	0,019	0,017	0,015	0,014	0,015	0,014	-49,37
	0,257	0,248	0,248	0,244	0,243	0,235	0,231	0,207	0,200	0,184	-28,24
	0,046	0,033	0,062	0,063	0,058	0,053	0,049	0,041	0,041	0,043	-8,40
<b>Beja</b>	0,052	0,044	0,041	0,042	0,033	0,033	0,038	0,039	0,041	0,035	-32,86
	0,207	0,221	0,217	0,213	0,234	0,217	0,177	0,146	0,148	0,141	-31,72
	0,072	0,050	0,062	0,058	0,056	0,061	0,053	0,041	0,039	0,041	-43,41
<b>Braga</b>	0,023	0,020	0,017	0,018	0,017	0,014	0,012	0,011	0,011	0,010	-53,88
	0,236	0,241	0,236	0,208	0,202	0,204	0,192	0,184	0,184	0,185	-21,85
	0,056	0,041	0,071	0,065	0,063	0,052	0,045	0,042	0,041	0,036	-36,20
<b>Bragança</b>	0,040	0,036	0,029	0,026	0,028	0,021	0,021	0,020	0,020	0,016	-59,10
	0,244	0,227	0,212	0,220	0,225	0,220	0,236	0,210	0,220	0,201	-17,65
	0,054	0,034	0,072	0,079	0,077	0,068	0,056	0,043	0,039	0,032	-40,57
<b>Castelo Branco</b>	0,027	0,022	0,020	0,017	0,017	0,019	0,021	0,019	0,023	0,025	-5,71
	0,222	0,220	0,221	0,191	0,182	0,195	0,222	0,213	0,220	0,208	-6,46
	0,037	0,022	0,053	0,064	0,057	0,038	0,036	0,030	0,026	0,029	-20,27
<b>Coimbra</b>	0,031	0,030	0,025	0,025	0,023	0,022	0,022	0,019	0,019	0,018	-42,94
	0,235	0,230	0,230	0,228	0,224	0,224	0,237	0,219	0,225	0,219	-6,62
	0,047	0,033	0,060	0,061	0,053	0,046	0,045	0,035	0,034	0,032	-31,48
<b>Évora</b>	0,036	0,032	0,022	0,018	0,020	0,016	0,019	0,019	0,022	0,023	-35,25
	0,285	0,270	0,289	0,277	0,272	0,276	0,261	0,248	0,252	0,227	-20,52
	0,055	0,037	0,053	0,061	0,056	0,046	0,043	0,031	0,044	0,050	-10,02
<b>Faro</b>	0,033	0,030	0,026	0,024	0,021	0,017	0,017	0,017	0,016	0,015	-52,93
	0,245	0,253	0,248	0,247	0,255	0,253	0,233	0,197	0,212	0,184	-24,75
	0,047	0,043	0,063	0,058	0,055	0,051	0,047	0,035	0,040	0,054	15,49
<b>Guarda</b>	0,050	0,045	0,036	0,031	0,033	0,033	0,035	0,029	0,027	0,027	-46,09
	0,219	0,229	0,225	0,219	0,222	0,230	0,227	0,214	0,221	0,225	2,79
	0,044	0,032	0,064	0,065	0,056	0,051	0,050	0,036	0,039	0,044	0,81
<b>Leiria</b>	0,034	0,030	0,025	0,023	0,024	0,020	0,020	0,018	0,017	0,017	-50,89
	0,237	0,243	0,250	0,251	0,245	0,246	0,241	0,208	0,220	0,212	-10,45
	0,047	0,033	0,061	0,064	0,055	0,053	0,047	0,037	0,035	0,035	-25,59

**Tabela 2.8:** Consumo de Quinolonas (PHD) por geração, por distrito em Portugal Continental entre 2005 e 2014. A primeira linha de cada distrito corresponde à primeira geração, a segunda linha à segunda geração e a terceira linha à terceira geração

PHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>Lisboa</b>	0,049	0,045	0,039	0,038	0,038	0,034	0,033	0,029	0,030	0,028	-41,98
	0,192	0,196	0,197	0,197	0,207	0,209	0,209	0,187	0,206	0,203	6,04
	0,042	0,033	0,048	0,047	0,044	0,040	0,038	0,036	0,034	0,033	-21,89
<b>Portalegre</b>	0,072	0,063	0,053	0,047	0,055	0,047	0,046	0,044	0,040	0,036	-49,57
	0,202	0,216	0,232	0,242	0,243	0,258	0,250	0,261	0,290	0,279	37,92
	0,065	0,047	0,081	0,060	0,058	0,056	0,039	0,032	0,033	0,043	-33,91
<b>Porto</b>	0,027	0,026	0,022	0,022	0,020	0,017	0,016	0,013	0,013	0,013	-51,87
	0,241	0,238	0,241	0,225	0,226	0,231	0,221	0,201	0,208	0,204	-15,21
	0,041	0,029	0,057	0,057	0,053	0,046	0,041	0,035	0,034	0,033	-20,60
<b>Santarém</b>	0,048	0,043	0,037	0,033	0,031	0,026	0,024	0,021	0,023	0,021	-55,65
	0,255	0,260	0,263	0,275	0,261	0,258	0,254	0,220	0,228	0,224	-12,29
	0,055	0,043	0,078	0,081	0,075	0,063	0,056	0,048	0,045	0,043	-21,87
<b>Setúbal</b>	0,045	0,040	0,032	0,028	0,027	0,026	0,025	0,022	0,023	0,024	-46,12
	0,244	0,238	0,232	0,216	0,207	0,204	0,197	0,179	0,201	0,188	-23,30
	0,035	0,024	0,049	0,050	0,050	0,047	0,043	0,038	0,037	0,036	4,93
<b>Viana do Castelo</b>	0,028	0,371	0,021	0,020	0,018	0,016	0,020	0,019	0,015	0,014	-51,39
	0,274	0,056	0,294	0,264	0,265	0,265	0,241	0,226	0,244	0,228	-16,74
	0,073	0,040	0,087	0,092	0,087	0,072	0,066	0,057	0,046	0,052	-29,35
<b>Vila Real</b>	0,021	0,329	0,018	0,018	0,014	0,011	0,010	0,013	0,012	0,010	-49,31
	0,310	0,032	0,279	0,234	0,216	0,224	0,230	0,228	0,228	0,225	-27,40
	0,047	0,066	0,053	0,066	0,063	0,055	0,044	0,037	0,043	0,041	-13,81
<b>Viseu</b>	0,025	0,026	0,020	0,018	0,018	0,015	0,015	0,014	0,012	0,011	-55,19
	0,236	0,252	0,238	0,220	0,218	0,225	0,208	0,181	0,181	0,174	-26,21
	0,049	0,038	0,075	0,071	0,063	0,052	0,046	0,041	0,042	0,041	-15,02



**Figura 2.16:** Consumo de Quinolonas (PHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2005.



**Figura 2.17:** Consumo de Quinolonas (PHD) por geração, por distrito em Portugal Continental no ano de 2014

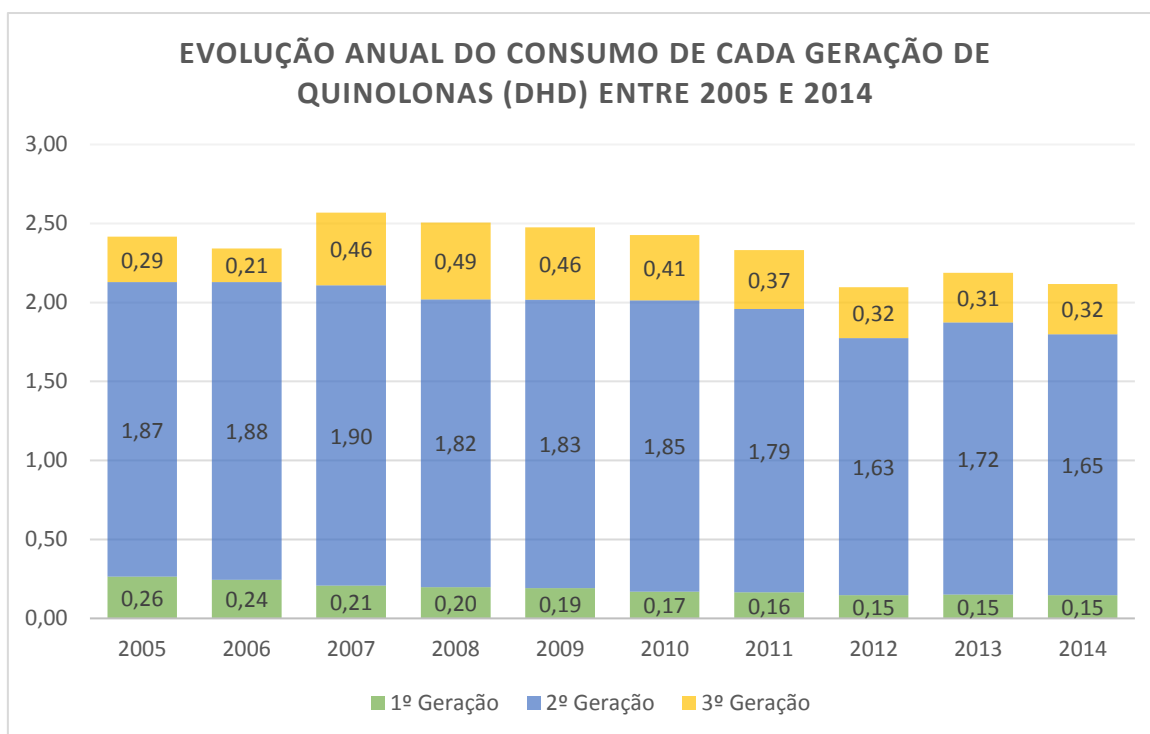
Por último, aparece o consumo respeitante às três gerações de quinolonas em Portugal Continental. A tabela 2.9 e a figura 2.16 dizem respeito ao consumo de cada uma das gerações de quinolonas pelo método DHD em Portugal Continental, entre 2005 e 2014. A tabela 2.10 e a figura 2.19 contempla o consumo de cada geração de Quinolonas pelo método PHD em Portugal Continental, entre 2005 e 2014.

Quanto ao consumo em DHD, verificou-se um decréscimo na primeira geração e na segunda, sendo que a primeira teve a maior quebra com 44,35%. A terceira geração, teve por sua vez um aumento de consumos 10,80%.

Relativamente ao consumo em PHD, existe um decréscimo do mesmo em todas as gerações, sendo que, a primeira geração foi aquela que apresentou uma maior quebra - com 46,62%.

**Tabela 2.9:** Consumo de quinolonas (DHD) por geração em Portugal Continental entre 2005 e 2014

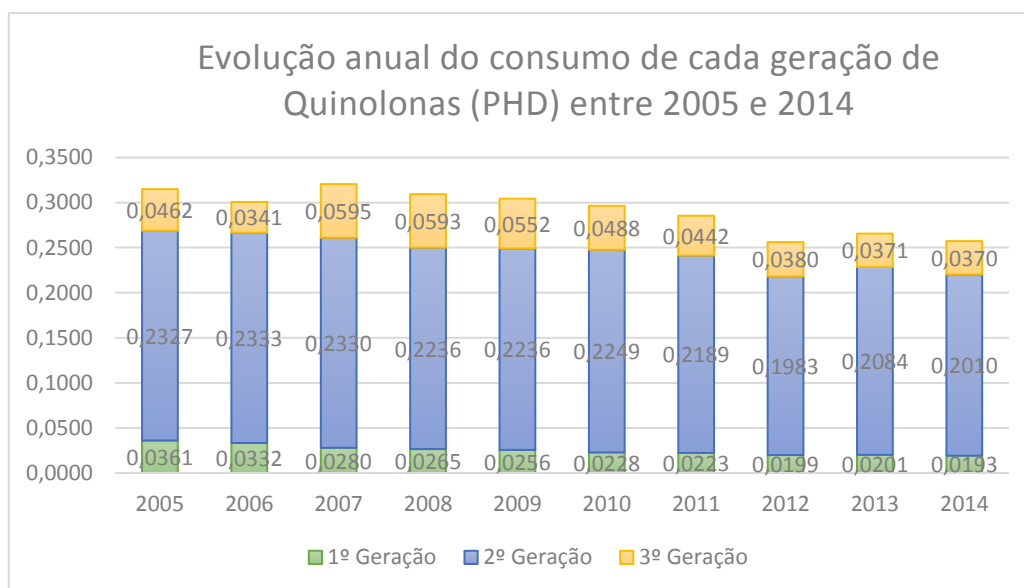
DHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var (%)
<b>1ª Geração</b>	0,26	0,24	0,21	0,20	0,19	0,17	0,16	0,15	0,15	0,15	-44,35
<b>2ª Geração</b>	1,87	1,88	1,90	1,82	1,83	1,85	1,79	1,63	1,72	1,65	-11,40
<b>3ª Geração</b>	0,29	0,21	0,46	0,49	0,46	0,41	0,37	0,32	0,31	0,32	10,80
<b>Total</b>	2,416	2,343	2,569	2,506	2,476	2,426	2,331	2,096	2,188	2,118	-12,35



**Figura 2.18:** Evolução anual do consumo de cada geração de Quinolonas (DHD) entre 2005 e 2014

**Tabela 2.10:** Consumo de Quinolonas (PHD) por geração em Portugal Continental entre 2005 e 2014

PHD	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Var(%)
<b>1º Geração</b>	0,0361	0,0332	0,0280	0,0265	0,0256	0,0228	0,0223	0,0199	0,0201	0,0193	-46,62
<b>2º Geração</b>	0,2327	0,2333	0,2330	0,2236	0,2236	0,2249	0,2189	0,1983	0,2084	0,2010	-13,62
<b>3º Geração</b>	0,0462	0,0341	0,0595	0,0593	0,0552	0,0488	0,0442	0,0380	0,0371	0,0370	-19,82
<b>Total</b>	0,3150	0,3007	0,3205	0,3094	0,3043	0,2965	0,2854	0,2562	0,2656	0,2573	-18,31



**Figura 2.19:** Evolução anual do consumo de cada geração de Quinolonas (DHD) entre 2005 e 2014

## 2.5 Discussão

A análise ao consumo de quinolonas em ambulatório, entre 2005 e 2014, em Portugal Continental, mostrou um decréscimo - de 12,35% relativo ao cálculo do DHD e de 18,31% relativo ao cálculo do PHD. Esta evolução está em consonância com o estudo realizado pelo INFARMED e publicado pela DGS em 2015 (38).

Contudo, apenas os dois últimos anos, 2013 e 2014, utilizam a mesma base dados referente à população de Portugal Continental, que é de 100% da população. Em anos anteriores o INFARMED utilizou apenas 80% da População Portuguesa, enquanto que, na análise feita neste estudo descritivo de base observacional, a população usada é sempre de 100%.

Assim, quando são efetuadas comparações relativas a anos anteriores a 2013, este aspeto tem de ser tido em consideração, visto poder ser um fator indutor de viés, dificultador de uma correta análise em estudos comparativos.

Em relação ao consumo distrital de quinolonas constatou-se que: o distrito com o maior aumento no consumo foi o de Portalegre, com 19,34% DHD e 5,60% PHD, entre 2005 e 2014; em sentido inverso destaca-se Beja, com uma redução no consumo de 28,36% DHD e 34,44% PHD; outro aspeto que se pode enfatizar é o que versa o consumo distrital versus o consumo nacional - ressaltando que a maioria dos distritos têm um consumo superior ao consumo de Portugal Continental, com a maior diferença a fazer-se sentir em Portalegre, com valores de 2,98 DHD calculado de acordo com o

recurso ao método DHD e 0,359 com recurso ao método PHD, contra os valores de 2,98 DHD e 0,257 PHD, em Portugal Continental, em 2014.

A análise do consumo de antibióticos das diferentes regiões de saúde permite verificar uma diminuição global no consumo de quinolonas, tanto em DHD como em PHD. A região de saúde do Norte é aquela que regista a maior diminuição, com 17,58% DHD e 22,30% PHD. A menor diminuição tem lugar na região de saúde de Lisboa e Vale do Tejo, com 5,93% DHD e 12,84% PHD. A região de saúde com o maior consumo em 2014, é a região do Alentejo com 2,36 DHD e 0,286 PHD e, aquela com menor consumo é a região de saúde do Norte, com 2,02 DHD e 0,250 PHD. Apesar de, não existirem dados atuais que corroborem os dados aqui expostos, num estudo realizado por Ramalinho *et al* (9), que intersecta com os dados em análise entre 2005 e 2009, verifica-se a mesma tendência de consumo, com a região de saúde do Alentejo a atingir os consumos mais elevados em 2009, 3,17 recorrendo ao método DHD e a região de saúde do Norte a mostrar os valores mais baixos de consumo, com 2,57 DHD. No entanto, a comparação entre estes valores deve ser feita com especial reserva, considerando as diferenças metodológicas nomeadamente o facto de terem sido utilizadas bases de dados populacionais diferentes.

Outra das análises efetuada residiu no consumo de quinolonas, por molécula, em Portugal Continental, entre 2005 e 2014, utilizando os métodos DHD e o PHD. Com a exceção da levofloxacina e da prulifloxacina, todas as quinolonas apresentaram uma diminuição no seu consumo, tanto em DHD como em PHD. Esta diminuição acompanha a tendência que ocorreu no país entre 2005 e 2014. As Quinolonas com a maior quebra no seu consumo foram a ofloxacina com 73,05% DHD e 75,13%, PHD e a moxifloxacina com 68,44% DHD e 69,16% PHD.

Num estudo realizado por Adriaenssens *et al* (18), a diminuição da ofloxacina acompanha a tendência de decréscimo noutros países Europeus, principalmente por ser um quinolona mais antiga e já existirem quinolonas mais recentes, de que são exemplo a levofloxacina e a prulifloxacina, que têm um espetro de ação e um efeito terapêutico superior. No caso da moxifloxacina, a redução do seu consumo segue uma tendência verificada no mesmo estudo em alguns países, como a Alemanha, França, Hungria, Espanha, Itália e Holanda. Nestes países assistiu-se a um aumento de consumo da moxifloxacina, aquando da entrada desta no mercado, mas, a partir de 2005 e 2006, o seu consumo começou a diminuir notoriamente. Pensa-se que esta descida pode ter sido

resultante de uma alteração da perceção de aumento da resistência bacteriana ao fármaco, indutora de uma menor prescrição por parte da classe médica.

A quinolona com maior consumo a nível nacional é, indubitavelmente e por larga margem, a ciprofloxacina, comprovado pelos valores de 1,164 através do DHD, e de 0,14321 através do PHD, versus os valores de 0,443 DHD e de 0,05286 PHD da levofloxacina, que é a segunda quinolona mais consumida.

Uma das razões fortemente apontada para este domínio da ciprofloxacina, reside no facto de a patente ter caducado em 2003, dando lugar ao aparecimento de vários medicamentos genéricos desta quinolona. (18)

O aumento exacerbado de prescrição e consumo da levofloxacina (115,12% DHD e 122,86% PHD, entre 2005 e 2014), poderá ter ficado a dever-se à sua maior eficácia terapêutica, quando comparada com as outras quinolonas e, ainda, devido ao facto de se apresentar como uma novidade no mercado, pois, foi introduzida no final da década de 90 (18),

Relativamente à prulifloxacina, não apresenta variações de consumos, em resultado da sua inexistência no mercado farmacêutico de Portugal Continental, em 2005. Apesar das inúmeras comparações entre a análise apresentada neste estudo observacional, e o estudo levado a cabo por Adriaenssens *et al*, é importante salientar que o intervalo temporal dos dados obtidos é diferente e, por isso mesmo, qualquer comparação deverá ter esse fator em linha de conta. Além disso, existe uma variabilidade da base de dados utilizadas referentes às populações integrantes dos dois estudos.

Nesta análise do consumo de quinolonas por molécula, é importante referir o caso da lomefloxacina. Esta quinolona, não apresenta qualquer valor em DHD porque nunca foi calculada a dose diária definida (DDD) (12), provavelmente devido ao seu baixo consumo a nível mundial.

No entanto, no respeitante ao valor do PHD existe uma diminuição de 99,58%, o que, indiciava que em 2014, a lomefloxacina estava na iminência de sair do mercado Português.

Para finalizar esta avaliação do consumo de quinolonas por molécula, falta comentar e detalhar os dados referentes à figura 21. A análise dessa figura permite concluir que a ciprofloxacina é a quinolona mais consumida – correspondendo a 55% do consumo das quinolonas. Em segundo lugar aparece a levofloxacina, com 21%, e de seguida a prulifloxacina, com 11%. A perda de quase 10% registada no valor de

consumo por parte da ciprofloxacina, entre 2005 e 2014, deveu-se principalmente, ao aumento do consumo da levofloxacina e ao início da comercialização da prulifloxacina.

Por último, procede-se à análise do consumo de quinolonas em DHD e PHD, por geração, tanto a nível distrital como a nível nacional. Começando pela primeira geração, onde se inscreve como representante apenas a norfloxacina, verifica-se uma diminuição a nível nacional, 44,35% DHD e 46,62% PHD, em todos os distritos, sendo Bragança o distrito que maior redução registou com valores de 56,05% para o DHD e 59,10% para o PHD, e Castelo Branco, com a menor diminuição – com valores de 1,11% para a DHD e 5,71% para a PHD, entre 2005 e 2014.

Esta quebra de consumo das quinolonas de primeira geração encontra suporte, no estudo realizado por Adriaenssens *et al* (18), que explicita e sustenta esta variação no aparecimento de outras moléculas - como a levofloxacina, a moxifloxacina e a prulifloxacina. Contudo, é interessante notar que, nos últimos três anos, o consumo desta geração tem sido constante em valor - 0,15 em DHD e, aproximadamente, 0,02 no PHD, o que pode, indiciar a existência de situações em que, a utilização de quinolonas mais antigas continua a ser suficiente para a erradicação de uma infeção bacteriana.

A segunda geração de quinolonas é a mais consumida em Portugal Continental, respondendo por 77% do consumo de quinolonas - o que se deve principalmente, ao protagonismo da ciprofloxacina e da levofloxacina neste grupo. Em termos de consumo, existiu uma diminuição em Portugal Continental, verificando-se entre 2005 e 2014 – valores de 11,40% pelo DHD e de 13,62% pelo PHD. Porém, a nível distrital existem tanto aumentos como diminuições de consumos.

Atente-se, pois, nos seguintes factos: os distritos de Beja, Vila Real e Aveiro são aqueles que mais diminuíram os seus consumos - com valores respetivamente, de 29,32% para o DHD e 31,72% para o PHD; 27,54% para o DHD e 28,24% para o PHD, e 26,69% no DHD e 27,40% no PHD.

Em sentido inverso aparece Portalegre, que regista o maior aumento de consumo com 47,14% para o DHD e 37,92% para o PHD.

Por fim, a terceira geração tem um aspeto muito peculiar na variação do consumo em Portugal Continental. Enquanto que, no que se refere ao DHD existe um aumento de 10,80%, entre 2005 e 2014, o mesmo não se verifica no que concerne ao PHD. Este método, explicita uma diminuição de 19,82%. Uma das explicações para o desvio observado entre os dois métodos, prende-se intrínseca e indissolúvelmente com a

própria definição dos métodos, ou seja, para aferir a eficácia terapêutica o DDD, pode aumentar ao longo do tempo, sem que isso signifique que, o número de embalagens tenha a mesma tendência. O que redundaria na possibilidade de poder existir um aumento de valor DHD e ao mesmo tempo, uma diminuição de valor PHD, traduzindo uma diminuição da utilização de embalagens para cada tratamento (34) (56).

Ao nível distrital podem existir, em simultaneidade, diminuições e aumentos - observando-se que Beja, é o distrito com a maior redução: 21,22% para o valor de DHD calculado e 43,41% para o valor calculado de PHD; o distrito de Faro é aquele que, apresenta maior aumento - 67,25% para o valor calculado de DHD e 15,48% para o valor referente ao PHD. Comparando os dados deste trabalho com o estudo de Adriaenssens *et al* (18), verifica-se uma tendência semelhante entre 2005 e 2009, para as três gerações de quinolonas, em Portugal Continental.

Contudo, e de acordo com o referenciado nas análises supracitadas importa, ter em conta as comparações efetuadas - visto que, o estudo em questão para além de utilizar uma base populacional diversa, como referido anteriormente, também tem um intervalo temporal manifestamente diferente - 1997 a 2009 no estudo de Adriaenssens *et al* versus 2005 a 2014, relativo ao estudo ora desenvolvido. Estas diferenças temporais podem levar a uma interpretação errada dos dados, pois a tendência de consumos de 1997 a 2009 é diferente à de 2005 a 2014.

O elevado consumo de quinolonas pode indicar que não existe uma adequada adesão às diretrizes mais racionais de prescrição terapêutica neste domínio. Este quadro pode atentar em graves danos para a saúde pública, com o inusitado aumento do consumo destes grupo de antibióticos a redundar num significativo incremento do desenvolvimento de resistências bacterianas(18).

**Quadro 2.1:** Índice de envelhecimento por região em Portugal Continental, segundos dados do INE em 2014

Índice de envelhecimento (N.º) por Local de residência (NUTS - 2013); Anual	
Local de residência (NUTS - 2013) (1)	Período de referência dos dados
	2014
	N.º
Continente	144,3
Norte	132,2
Centro	177
Lisboa e Vale do Tejo	128,5
Alentejo	186,5
Algarve	135,6

Existem vários fatores que podem contribuir para as diferenças de consumo entre distritos e regiões, como por exemplo, a epidemiologia das infeções, a demografia, os fatores socioeconómicos e culturais e, ainda, os fatores dependentes dos prescritores (57). Um estudo realizado por Carvalho *et al* (53), na região de saúde do Norte demonstrou que as populações pediátricas e geriátricas são potencialmente as maiores consumidores de antibióticos.

Noutro estudo, desenvolvido por Ramalhinho *et al* (9), colocou-se a hipótese de o consumo elevado de quinolonas no Algarve, se dever a uma maior frequência de infeções urinárias devido à proporção da população idosa residente. Neste estudo, a região com o maior consumo foi o Alentejo, região esta que é a mais envelhecida do país de acordo com os dados de 2014, do INE (Quadro 2). Por conseguinte, poder-se-á presumir que, o maior consumo de quinolonas nesta região, pode estar ligado a este fator etário, dado saber-se que - com o aumento da idade assiste-se a um incremento da probabilidade da incidência de infeções.

O grau de educação também é passível de poder influenciar o consumo de antibióticos. Pessoas com um menor grau de educação e literacia, podem não entender quão útil é fazer o tratamento até ao final, de modo a prevenir o aparecimento de resistências. Pelo contrário, pessoas com um grau mais elevado de literacia e educacional, estão mais informadas sobre os riscos da não adesão e integral cumprimento da terapêutica e, manifestam uma maior disponibilidade para fazer o

tratamento corretamente. Indivíduos com um nível de educação e conhecimento mais robustos, estão mais informados sobre a resistência bacteriana aos antibióticos e como tal não utilizam estes fármacos de forma irracional e ineficiente (58).

Relativamente à prescrição médica, não existe um consenso. Segundo Ramalinho *et al* (9), existem autores que defendem que uma região com um menor número de médicos por habitante, recorre a uma maior prescrição de antibióticos, contrariamente, aos clínicos que dispõem de um maior volume de tempo para consulta e a uma menor lista de utentes

Contudo, existem outros autores que defendem que um maior número de médicos está associado e correlacionado com um maior número de prescrições de antibióticos. A indústria farmacêutica também poderá ser corresponsável pela mudança de paradigma e pela indução de uma maior eficácia nos hábitos de prescrição clínica - através do estreitamento e desenvolvimento de uma maior proficuidade da relação com os prescritores e da promoção de eventos educacionais junto destes (59).

Existem, porém, algumas limitações a ter em conta na análise deste estudo. A primeira, é que os dados são referentes aos medicamentos comparticipados e dispensados em regime de ambulatório - ou seja, não estão incluídos os medicamentos relativos ao meio hospitalar - aos utentes do SNS e subsistemas públicos, pelo que, ficam de fora os antibióticos dispensados sem comparticipação e sem prescrição médica. Provavelmente, os valores apresentados poderão encontrar-se subestimados.

Perante a dificuldade em justificar alguns dos valores analisados neste estudo, principalmente os valores de consumo por DHD e PHD, por distrito e por molécula, afigura-se necessária a realização de novos estudos que permitam comparar e corroborar os resultados obtidos. Considera-se também relevante, recorrer a outros métodos para além do DHD e PHD, visto que, ambos têm algumas limitações. Uma das propostas é a utilização de diferentes métodos de análise, que possam contemplar o número de prescrições por 1000 habitante e por dia (PRID), e o número de utentes que estão a ser objeto de tratamento (34).

Para terminar, é importante referir as limitações resultantes do recurso à metodologia DHD para estimar o consumo de medicamentos numa população, visto que, a DDD é uma unidade de natureza técnica, baseada no uso racional do medicamento, de acordo com as orientações terapêuticas relativas a doenças de gravidade moderada, em adultos, com 70 Kg de peso e um adequado comportamento adesão, pelo que, a sua utilização poderá não ser a mais correta para responder a

diferentes dosagens e à flexibilização da duração e extensão temporal da terapêutica antibiótica em correlação com as classes específicas de antibióticos (9).

O PHD também apresenta limitações importantes, pois, nem todos os países europeus revelam a disponibilidade em fornecer esse tipo de dados. Isto, porque em alguns países a dispensa de medicamento em ambulatório, é feita em regime de unidose, como é o caso dos Países Baixos e do Reino Unido, sendo objeto de dispensa apenas as quantidades necessárias à terapêutica, de acordo com a prescrição médica.

Além disso, muitas vezes o número de embalagens não corresponde à prescrição posológica, havendo doentes que necessitam apenas de metade de uma embalagem para o cumprimento da terapêutica, enquanto que outros doentes, podem necessitar de uma ou duas embalagens. Por último, o tamanho da embalagem pode ser alterado ao longo dos anos, quer pelo interesse comercial das farmacêuticas, quer pela intervenção dos organismos reguladores e supervisores em matéria da farmácia e dos medicamentos, indutores do reajustamento e da redefinição do número de unidades por embalagem mais adequado aos regimes terapêuticos, assim justificando a diminuição ou o aumento de valor do PHD (34).

### **3. CONCLUSÃO**

Os dados apresentados mostram que o consumo de quinolonas em Portugal Continental continua a ser elevado comparando com outros países europeus. Entre 2005 e 2014, verificou-se uma diminuição global no consumo de quinolonas em ambulatório, tanto em DHD como em PHD. Apesar da diminuição global no país do consumo destes antibióticos, verificou-se que nem todas as regiões apresentaram a mesma tendência. Portalegre, Guarda e Lisboa tiveram um aumento no consumo de quinolonas em DHD, sendo que Portalegre foi o único distrito a sofrer aumentos nos dois métodos.

Nas diversas regiões de saúde de Portugal Continental, verificou-se uma redução em todas elas, tanto em DHD como em PHD. No que diz respeito as moléculas de quinolonas verificou-se que a maioria das moléculas sofreram diminuições nos seus consumos, com a exceção da levofloxacina e prulifloxacina. Apesar do decréscimo no seu consumo, a ciprofloxacina continua a ser a quinolona mais consumida, por larga margem. Em relação às diferentes gerações de quinolonas constatou-se que, a primeira geração sofreu um decréscimo significativo no seu consumo, e que, a segunda geração é a mais consumida a nível nacional, devido principalmente, à ciprofloxacina e a levofloxacina.

O estudo apresentado permitiu verificar as diferenças de resultados, por métodos, tendo-se concluído pela necessidade de recurso a vários métodos, para melhor caracterizar as diferenças de consumo - entre regiões de saúde e distritos.

Foi possível comparar o consumo de quinolonas em Portugal Continental com estudo anteriores, mas no que reporta ao nível distrital, molecular e regional, a tarefa foi assaz complicada, pois não existiam estudos passíveis de comparação.

Em suma, o aumento das taxas de prevalência da resistência antimicrobiana tornou-se um sério problema de saúde pública, sendo necessárias a promoção e a implementação do uso mais racional e eficiente de antibióticos em geral e de quinolonas em particular, por parte dos profissionais de saúde e da população portuguesa.

## BIBLIOGRAFIA

1. Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol*. 2010;1(134):1–7.
2. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *J Investig Surg [Internet]*. 2012;25:67–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22439833>
3. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery - Major classes and health impact. *Biochem Pharmacol [Internet]*. 2016; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2016.10.001>
4. Hoel D, Williams DN, Berkelman RL. Antibiotics: Past, present, and future. *Postgrad Med [Internet]*. 1997;101(1):114–22. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3810/pgm.1997.01.139>
5. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. *J Antimicrob Chemother [Internet]*. 2003;51(1):13–20. Available from: <https://academic.oup.com/jac/article-lookup/doi/10.1093/jac/dkg208>
6. Prats G, Rossi V, Salvatori E, Mirelis B. Prulifloxacin: a new antibacterial fluoroquinolone. *Expert Rev Anti Infect Ther [Internet]*. 2006;4(1):27–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16441207>
7. Davies J. Where have all the antibiotics gone? *Can J Infect Dis Med Microbiol [Internet]*. 2006;17(5):287–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2095086/pdf/JIDMM17287.pdf>
8. Franco BE, Martínez MA, Sánchez Rodríguez MA, Wertheimer AI. The determinants of the antibiotic resistance process. *Infect Drug Resist*. 2009;2(1):1–11.
9. Ramalhinho IMPS. O uso de antibióticos no algarve - padrão de utilização, conhecimentos, crenças e comportamentos. Universidade de Farmácia; 2013.
10. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and principles [Internet]. 2011 [cited 2017 Feb 11]. Available from: [https://www.whocc.no/atc/structure\\_and\\_principles/](https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/)
11. Kohanski M, Dwyer D, Collins J. How antibiotics kill bacteria : from targets to networks. *Nat Rev Microbiol [Internet]*. 2010;8(6):423–35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896384/pdf/nihms210832.pdf>
12. WHOCC - ATC/DDD Index [Internet]. [cited 2017 Feb 7]. Available from: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
13. Schwarz S, Loeffler A, Kadlec K. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. *Vet Dermatol [Internet]*. 2017 Feb 1 [cited 2017 Sep 11];28(1):82-e19. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/vde.12362>
14. Vranakis I, Goniou I, Psaroulaki A, Sandalakis V, Tselentis Y, Gevaert K, et al. Proteome studies of bacterial antibiotic resistance mechanisms [Internet]. Vol. 97, *Journal of Proteomics*. Elsevier B.V.; 2014. p. 88–99. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jprot.2013.10.027>
15. Hooper DC. Mechanisms of action of antimicrobials: focus on fluoroquinolones. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2001;32(Suppl 1):S9–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11249823>
16. Aldred KJ, Kerns RJ, Osheroff N. Mechanism of quinolone action and resistance. *Biochemistry [Internet]*. 2014;53(10):1565–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3985860/pdf/bi5000564.pdf>
17. SNS. Infarmed - INFARMED, I.P. [Internet]. Autoridade Nacional do

- Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. 2016 [cited 2017 May 20]. Available from: [http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal\\_content/56/15786/1975784](http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/1975784)
18. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(SUPPL. 6):47–56.
  19. Goldstein EJC. Norfloxacin, a fluoroquinolone antibacterial agent. *Am J Med* [Internet]. 1987;82(6):3–17. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934387906127>
  20. Mandell LA, Bergeron M, Low D, Marrie T, Nicolle L, Scheifele D, et al. Ciprofloxacin: An oral quinolone for the treatment of infections with gram-negative pathogens. *Cmaj.* 1994;150(5).
  21. Janknegt R. Fluorinated quinolones - A review of their mode of action, antimicrobial activity, pharmacokinetics and clinical efficacy. *Pharm Weekbl Sci Ed.* 1986;8(1):1–21.
  22. Sato K, Inoue Y, Fujii T, Aoyama H, Mitsuhashi S. Antibacterial activity of ofloxacin and its mode of action. *Infection.* 1986;14(4 Supplement).
  23. Barradell LB, Bryson HM. Cefepime. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* [Internet]. 1994;47(3):471–505. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7514976>
  24. Fisher LM, Lawrence JM, Josty IC, Hopewell R, Margerrison EEC, Cullen ME. Ciprofloxacin and the fluoroquinolones. *Am J Med* [Internet]. 1989;87(5):S2–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934389900107>
  25. Lebel M. Ciprofloxacin: Chemistry, Mechanism of Action, Resistance, Antimicrobial Spectrum, Pharmacokinetics, Clinical Trials, and Adverse Reactions. *Pharmacotherapy.* 1988;8(1):3–33.
  26. Bano R, Arsalan A, Ahmad I, Shad Z. Review Article Levofloxacin : a Potent Antibiotic Introduction [Internet]. Baqai Institute of Pharmaceutical Sciences. 2011. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/259707126%0AREVIEW>
  27. INFARMED. Resumo das características do Medicamento - Avelox 400 mg. In 2015. p. 1–22. Available from: [http://app7.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=19258&tipo\\_do\\_c=rcm](http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=19258&tipo_do_c=rcm)
  28. DrugBank [Internet]. [cited 2017 Aug 5]. Available from: <https://www.drugbank.ca/>
  29. Quinolone Antibacterial Agents | Basicmedical Key [Internet]. [cited 2017 Aug 5]. Available from: <https://basicmedicalkey.com/quinolone-antibacterial-agents/>
  30. Van De Sande-Bruinsma N, Grundmann H, Verloo D, Tiemersma E, Monen J, Goossens H, et al. Antimicrobial drug use and resistance in Europe. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(11):1722–30.
  31. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. 16th editi. Oslo; 2013. 1-284 p.
  32. Kotwani A, Holloway K. Trends in antibiotic use among outpatients in New Delhi, India. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011;11:99. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21507212%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3097160>

33. WHO. Introduction to Drug Utilization Research Introduction to Drug Utilization Research. 2003.
34. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): Outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(SUPPL. 6):3–12.
35. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012. 2012.
36. ESAC-Net. Geographical distribution of the consumption of Antibacterials For Systemic Use ( ATC group J01 ) in the community in Europe , reporting year 2014. 2017.
37. ESAC-Net surveillance Data. Summary of the latest data on antibiotic consumption in the European Union Antibiotic consumption in Europe. European Antibiotic Awareness Day. 2015.
38. Fernandes PA, Silva MG, Cruz AP, Paiva JA. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em números – 2015. DGS (Direção Geral de Saúde). 2016. 1-43 p.
39. ESAC-Net. Distribution of Antibacterials For Systemic Use ( ATC group J01 ) in the community ( primary care sector ) in Portugal , reporting year 2014. 2017.
40. Ramalhinho I, Ribeirinho M, Vieira I, Cabrita J. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental 2000-2009. *Acta Med Port.* 2012;25(1):20–8.
41. Pinho S. O Consumo De Antibióticos Em Ambulatório De Acordo Com Dados De Vendas Totais E Dados De Vendas Com Prescrição. Universidade do Algarve; 2014.
42. Ramalhinho I, Cabrita J, Ribeirinho M, Vieira I. Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000 – 2007). Relatório Infarmed [Internet]. 2010;25(1):20–8. Available from: [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO\\_DO\\_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS\\_REALIZADOS\\_PROTOCOLOS/Evolucao\\_Consumo\\_Ab\\_Portugal.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MONITORIZACAO_DO_MERCADO/OBSERVATORIO/ESTUDOS_REALIZADOS_PROTOCOLOS/Evolucao_Consumo_Ab_Portugal.pdf)
43. Republic C, Kingdom U. Consumption of Quinolone Antibacterials ( ATC group J01M ) in the community ( primary care sector ) in Europe , reporting year 2014 Consumption of Quinolone Antibacterials ( ATC group J01M ) in the community ( primary care sector ) in Europe , reporting y. 2016;1–2.
44. Goossens H, Ferech M, Vander R, Md S, Goossens H, Ferech M, et al. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet.* 2005;365(12):579–87.
45. Ramalhinho I, Gomes LF, Filipe C, Cavaco A, Cabrita J. Padrão de prescrição de antibióticos no Algarve: características do doente e dispersão da terapêutica. *Rev Port Saude Publica* [Internet]. 2015;33(2):207–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsp.2015.04.003>
46. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago JM, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: A critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract.* 2012;18(2):473–84.
47. Donkor ES, Tetteh-Quarcoo PB, Nartey P, Agyeman IO. Self-medication practices with antibiotics among tertiary level students in Accra, Ghana: A cross-sectional study. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(10):3519–29.
48. Gelayee DA. Self-Medication Pattern among Social Science University Students in Northwest Ethiopia. *J Pharm* [Internet]. 2017;2017:1–5. Available from:

- <https://www.hindawi.com/journals/jphar/2017/8680714/>
49. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JGM, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(3):452–9.
  50. Pan H, Cui B, Zhang D, Farrar J, Law F, Ba-Thein W. Prior knowledge, older age, and higher allowance are risk factors for self-medication with antibiotics among University students in Southern China. *PLoS One*. 2012;7(7).
  51. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *NIH*. 2011;11(9):692–701.
  52. Tavares NUL, Bertoldi AD, Muccillo-Baisch AL. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil TT - Antimicrobial prescription in family health units in Southern Brazil. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2008;24(8):1791–800. Available from: [http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2008000800008](http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000800008)
  53. Carvalho C. Prescrição de antibióticos nos centros de Saúde da Região de Saúde do Norte: padrão e variabilidade geográfica [Internet]. Universidade do Porto; 2011. Available from: <https://repositorio-aberto.up.pt/handle/10216/21989>
  54. Coenen S, Gielen B, Blommaert A, Beutels P, Hens N, Goossens H. Appropriate international measures for outpatient antibiotic prescribing and consumption: Recommendations from a national data comparison of different measures. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(2):529–34.
  55. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Goossens H. Outpatient systemic antimycotic and antifungal use in Europe: New outcome measure provides new insight. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2013;42(5):466–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.07.004>
  56. Bruyndonckx R, Hens N, Aerts M, Goossens H, Molenberghs G, Coenen S. Measuring trends of outpatient antibiotic use in Europe: Jointly modelling longitudinal data in defined daily doses and packages. *J Antimicrob Chemother*. 2014;69(7):1981–6.
  57. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. *Health Policy (New York)*. 2006;78(1):77–92.
  58. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health*. 2010;55(5):469–78.
  59. Maxwell S. Good prescribing: Better systems and prescribers needed. *Cmaj*. 2010;182(6):540–1.