



UA Ig

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***O CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO DE
ACORDO COM DADOS DE VENDAS TOTAIS E DADOS DE
VENDAS COM PRESCRIÇÃO***

Sofia da Costa Pinho

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Prof^a Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2014



UA Ig

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

***O CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO DE
ACORDO COM DADOS DE VENDAS TOTAIS E DADOS DE
VENDAS COM PRESCRIÇÃO***

Sofia da Costa Pinho

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Prof^a Doutora Isabel Maria Pires Sebastião Ramalhinho

2014

***O CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO DE ACORDO
COM DADOS DE VENDAS TOTAIS E DADOS DE VENDAS COM
PRESCRIÇÃO***

Declaração de autoria de trabalho

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

Copyright[©]

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

As minhas primeiras palavras vão para os meus pais, que apesar da distância física sempre estiveram presentes, apoiando-me em todas as fases do meu percurso académico. Por tudo o que fizeram por mim, obrigado.

Em seguida, as minhas palavras de agradecimento vão para os meus irmãos, João e Margarida, e para os meus avós, a quem agradeço todo o apoio e palavras de carinho.

Não posso deixar de agradecer a todos os docentes que contribuíram para a minha formação dando-me oportunidade de crescer, humanamente e profissionalmente, como farmacêutica.

À Prof^a Doutora Isabel Ramalinho, agradeço a dedicação, conselhos e toda a orientação ao longo desta etapa final.

Agradeço ainda, aos colegas do curso de Ciências Farmacêuticas, por todas as experiências que passamos juntos.

Ao Ricardo Ribeiro, quero agradecer por todos os momentos que passamos juntos ao longo da nossa vida académica, pois soubemos apoiarmo-nos mutuamente partilhando bons e maus momentos. Obrigado por me apoiares sempre em todos os momentos, pois as tuas palavras são essenciais.

Não poderia deixar de agradecer à Farmácia Lamar pelos momentos que me proporcionaram ao longo do estágio curricular. Sem dúvida que foi uma fase bastante enriquecedora na minha formação académica. As palavras de agradecimento são escassas dado que não conseguem transmitir a dimensão da minha gratidão para toda a equipa. São muitos os momentos que vão ficar para sempre guardados.

Quero ainda agradecer aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga, em especial à Dra. Márcia Loureiro por me ter proporcionado a oportunidade de estagiar e a todos os colegas farmacêuticos por tudo o que me ensinaram ao longo dos dois meses de estágio. A todos um muito obrigada, por toda a simpatia e amabilidade que transmitiram.

Um agradecimento muito especial ao INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, e ao IMS, International Medical Statistics Health, pelo fornecimento das bases de dados que permitiram analisar o consumo de antibióticos em Portugal Continental.

RESUMO

O uso de antimicrobianos tem contribuído para uma acentuada diminuição da morbidade provocada pelas doenças transmissíveis e infecciosas ao longo dos últimos 50 anos, sendo muitas das vezes o grupo de fármacos mais utilizados nos países desenvolvidos correspondendo a uma parte substancial do orçamento total dos medicamentos em muitos países. Apesar dos enormes benefícios dos antibióticos, a sua disponibilidade e uso generalizado trouxe consequências negativas para os cuidados de saúde a nível mundial.

Ao longo dos anos, as bactérias patogénicas tornaram-se resistentes a muitos antibióticos devido ao seu uso abusivo e incorreto. As consequências para a saúde pública são cada vez maiores, porque a existência de organismos resistentes a múltiplos antimicrobianos restringe as opções terapêuticas.

É necessária a realização de estudos sobre os padrões de utilização de antibióticos de modo a desenvolver intervenções apropriadas para diminuir o seu consumo. Os antibióticos representam um dos medicamentos mais prescritos no mundo.

Este estudo tem como objetivo avaliar o consumo de antibióticos em ambulatório em Portugal Continental no período de 2010 a 2011 de acordo com os dados de vendas totais (IMS) e os dados referentes a vendas com prescrição (INFARMED).

O consumo de medicamentos é expresso em DDD por 1000 habitantes e por dia (DHD) e pelo número de embalagens por 1000 habitantes e por dia (PHD).

Verificou-se que o consumo de antibióticos com prescrição em ambulatório em 2010 e 2011 sofreu um aumento, enquanto que as vendas totais dos grossistas às farmácias diminuiu. As cefalosporinas e as quinolonas são os grupos de antibióticos que apresentaram uma maior diminuição do consumo, sendo as penicilinas as que apresentam maior consumo. No entanto, os dados apresentados permitem verificar que o consumo de antibióticos em Portugal Continental continua a ser um dos mais elevados dos países da União Europeia.

Palavras-chave: Antibióticos, consumo, prescrição, vendas, resistência.

ABSTRACT

The use of antibiotics has contributed to a significant decrease in morbidity related to the communicable and infectious diseases over the past 50 years. These drugs have been the most widely used in developed countries and are responsible for a substantial part of the total budget of some drugs in many countries. Despite the enormous benefits of antibiotics, their availability and their widespread use have brought negative consequences to the health care worldwide.

Over the years, the pathogenic bacteria have become resistant to many antibiotics due to their abuse and misuse. The consequences for public health are increasing, because the existence of multiple antimicrobial organisms restricts therapeutic options.

More studies on the patterns of the use of antibiotics are needed, in order to develop appropriate interventions to decrease their consumption. Antibiotics are one of the most prescribed drugs in the world.

This study aims to evaluate the use of antibiotics in outpatients in Portugal in the period 2010-2011, according to the data of total sales and the data of the sales with prescription.

Drug use is expressed in DDD per 1000 inhabitants per day (DHD) and by the number of packages per 1000 inhabitants per day (PHD).

It was found that the consumption of antibiotics in outpatient prescription in 2010 and 2011 increased, while the total sales from wholesalers to pharmacies decreased. The cephalosporins and quinolones are the groups of antibiotics that have a larger decrease in consumption, being penicillins those with higher consumption. Nevertheless, this study shows that Portugal has one of the highest consumption of antibiotics of the European Union countries.

Keywords: Antibiotics, consumption, prescription, sales, resistance.

ÍNDICE GERAL

1. O USO DE ANTIBIÓTICOS NA COMUNIDADE.....	1
1.1. Contextualização histórica dos antibióticos	1
1.2. Conceitos gerais dos antibióticos	3
1.2.1. Definição	3
1.2.2. Mecanismos de ação.....	7
1.1.3. Fatores responsáveis pelo desenvolvimento de resistências aos antibióticos	10
1.3. O consumo de antibióticos	15
1.3.1 Epidemiologia do consumo	15
1.3.2 O uso racional de antibióticos	23
2. O CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO – VENDAS TOTAIS E VENDAS COM PRESCRIÇÃO	26
2.1. Introdução	26
2.2. Objetivos.....	29
2.2.1. Objetivo geral.....	29
2.2.2 Objetivos específicos.....	29
2.3 Materiais e Métodos	30
2.4 Resultados.....	31
2.4.1 Evolução anual do consumo total de antibióticos	31
2.4.2 Evolução anual do consumo total de antibióticos por região de saúde.....	36
2.4.3 Evolução anual do consumo de antibióticos por classe	39
2.4.4 Evolução anual do consumo dos principais grupos de antibióticos.....	41
2.4.4.1 Tetraciclinas	41

2.4.4.2 Penicilinas	42
2.4.4.3 Cefalosporinas	45
2.4.4.4 Macrólidos, lincosamidas e streptograminas	47
2.4.4.5 Quinolonas	49
2.2 Discussão	51
2.3 Conclusões.....	60
Bibliografia.....	62

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Esquema cronológico da introdução de novos antibióticos entre 1930 e 2010.	3
Figura 2 - Esquema dos mecanismos bioquímicos de resistência antimicrobiana.....	12
Figura 3 - Aspectos bioquímicos e genéticos dos mecanismos de resistência aos antibióticos..	13
Figura 4 - Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) na Europa em 2011, expresso em DHD	17
Figura 5 - Consumo de antibióticos (DHD) nos 29 países da OCDE em 2010.	18
Figura 6 - Consumo de antibacterianos na comunidade segundo a classificação ATC3, nos países na EU/EEA, em 2011, expressos em DDD por 1000 habitantes e por dia.....	19
Figura 7 - Distribuição em subgrupos do consumo de antibacterianos de uso sistémico na comunidade em Portugal no ano 2011.	20
Figura 8 - Consumo de antibacterianos de uso sistémico nos países da EU/EEE entre 1997- 2011, expresso em DDD por 1 000 habitantes e por dia.....	21
Figura 9 - Variação sazonal do consumo de antibióticos em ambulatório em 12 países da Europa no período 1997-2009.....	22
Figura 10 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (DHD) em ambulatório por distrito em 2010 e 2011.	33
Figura 11 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (PHD) em ambulatório por distrito em 2010 e 2011.....	33
Figura 12 - Mapa de Portugal Continental com as vendas totais (DHD) dos grossistas às farmácias por distrito em 2010 e 2011.	35
Figura 13 - Mapa de Portugal Continental com as vendas totais (PHD) dos grossistas às farmácias por distrito em 2010 e 2011.	35
Figura 14 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (DHD) em ambulatório por região de saúde em 2010 e 2011.	37

Figura 15 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (PHD) em ambulatório por região de saúde em 2010 e 2011.	37
Figura 16 - Mapa de Portugal Continental com vendas totais de antibióticos (DHD) dos grossistas às farmácias por região de saúde em 2010 e 2011.	38
Figura 17 - Mapa de Portugal Continental com as vendas totais (PHD) dos grossistas às farmácias por região de saúde em 2010 e 2011.	39
Figura 18 Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos (DHD) por prescrição em ambulatório por distrito em 2000 e 2010	52

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1 - Espectro de ação e respectivas substâncias ativas dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico (J01), segundo a classificação ATC.	5
Quadro 2 - Mecanismos de ação dos agentes antibacterianos.	10

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por distrito – 2000-2009. .	23
Tabela 2 - Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por Região de Saúde – 2000-2009.....	23
Tabela 3 - Consumo de antibióticos com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório por distrito (2010-2011).....	32
Tabela 4 - Vendas totais de antibióticos (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada distrito (2010-2011).....	34
Tabela 5 - Consumo de antibióticos com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).	36
Tabela 6 - Vendas totais de antibióticos (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).	38
Tabela 7 - Vendas totais de antibióticos com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório por classe (2010-2011).	40
Tabela 8 - Vendas totais de antibióticos (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias por classe (2010-2011).....	40
Tabela 9 - Consumo de tetraciclina com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).....	41
Tabela 10 - Vendas totais de tetraciclina (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).....	41
Tabela 11 - Consumo de tetraciclina com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).	42
Tabela 12 - Vendas totais de tetraciclina (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).	42
Tabela 13 - Consumo de penicilinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).....	43
Tabela 14 - Consumo total de penicilinas (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).....	43

Tabela 15 - Consumo de penicilinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).	44
Tabela 16 - Vendas totais de penicilinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).	44
Tabela 17 - Consumo de cefalosporinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).	45
Tabela 18 - Vendas totais de cefalosporinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).	45
Tabela 19 - Consumo de cefalosporinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório pela região de saúde (2010-2011).	46
Tabela 20 - Vendas totais de cefalosporinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em de cada região de saúde (2010-2011).	46
Tabela 21 - Consumo de macrólidos, lincosamidas e streptograminas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).	47
Tabela 22 - Vendas totais de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).	48
Tabela 23 - Consumo de macrólidos, lincosamidas e streptograminas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).	48
Tabela 24 - Consumo total de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).	49
Tabela 25 - Consumo de quinolonas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).	49
Tabela 26 - Vendas totais de quinolonas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).	50
Tabela 27 - Consumo de quinolonas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório pela população em cada região de saúde (2010-2011).	50

Tabela 28 - Vendas totais de quinolonas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).	51
Tabela 29 Consumo de antibióticos (DHD) por prescrição em ambulatório por distrito em 2000 e 2010	52

ABREVIATURAS

ATC	Anatomical, Therapeutic and Chemical
CM	Membrana Citoplasmática
DDD	Defined Daily Dose / dose diária definida
DG SANCO	Direcção-Geral de Saúde e Defesa do Consumidor
DHD	DDD por mil habitantes por dia
DHFR	Dihydrofolate reductase
DNA	Deoxyribonucleic acid
EARSS	Sistema de Vigilância Europeu de Resistência Antimicrobiana
ECDC	Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças
ESAC	European Surveillance of Antimicrobial Consumption
<i>et al</i>	e colegas
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
MDR	Multidrug resistance
OCDE	Organisation for Economic Co-operation and Development,
OMS	Organização Mundial da Saúde
PHD	Número de embalagens por 1000 habitantes e por dia
PRID	Número de prescrições por 1000 habitantes por dia
RNA	Ribonucleic acid

1. O USO DE ANTIBIÓTICOS NA COMUNIDADE

1.1. Contextualização histórica dos antibióticos

Na era da tecnologia médica avançada, é difícil imaginar o tempo em que o tratamento clínico não existia ou em grande parte era ineficaz. No início do século XX, as opções de terapêutica eram bastante limitadas e muitas das pessoas estavam internadas nos hospitais da época com infecções bacterianas. Devido à ausência de antibióticos, a taxa de mortalidade e de morbidade eram bastante elevadas, estando estas associadas às infecções bacterianas (1).

A quimioterapia antimicrobiana remonta ao século XVII, com a era dos alcalóides, nomeadamente a cinchona, ipecacuanha, quinina e emetina, seguindo-se, no século XX, com a era dos compostos sintéticos, sobretudo salvarsan, germanina e prontosil, e a era dos antibióticos, com a descoberta da penicilina por *Alexander Fleming* (2).

Em 1928, *Alexander Fleming* ao observar umas placas de Petri onde tinha cultivado *Staphylococcus aureus*, verificou que um fungo designado *Penicillium notatum* tinha contaminado as placas e conseqüentemente tinha destruído as bactérias. Esse fungo, *Penicillium notatum*, produzia o composto antibacteriano designado por penicilina (3).

Em 1939, dois cientistas da Universidade de Oxford, *Howard Florey* e *Ernst Chain*, desenvolveram estudos sobre as propriedades antibacterianas de produtos naturais, incluindo a penicilina que se tornou, de facto, num dos seus alvos de investigação preferencial. Entretanto, no contexto da Segunda Guerra Mundial, *Florey* e *Chain* mostravam-se muito interessados em estudar exaustivamente a penicilina, começando a repetir as experiências de *Fleming*, sendo que em 1941 *Florey* e *Chain* demonstraram os benefícios da utilização da penicilina em seres humanos (4)(5).

Ao conjugar-se a inovação científica com os benefícios ao nível da saúde pública e, conseqüentemente, os ganhos no plano da economia civilizacional, podemos afirmar que a descoberta da penicilina foi uma das conquistas mais relevantes da história da ciência, da medicina e da farmácia do século XX. Este marco científico, por sua vez, permitiu abrir novos horizontes nos investimentos científicos no domínio da antibioterapia e conseqüentemente, a descoberta de novos antibióticos (5). Portanto, a penicilina não pode nem deve ser encarada unicamente como mais uma descoberta científica, mas antes como aquela descoberta que

desencadeou alterações profundas na abordagem do tratamento de doenças infecciosas tendo salvado a vida a milhões de pessoas (6).

Nos últimos 60 anos, verificou-se uma extraordinária redução na morbidade e mortalidade associada às doenças infecciosas, uma vez que, o seu reconhecimento e tratamento começaram a ser mais precoces e a higiene começou a ser melhorada. Isto foi devido, em parte, a uma melhor compreensão dos mecanismos moleculares e biológicos dessas doenças, da sua fisiopatologia e da sua epidemiologia, mas sobretudo, devido ao rápido desenvolvimento de antibacterianos seguros e direcionados para o agente causador da infecção (7).

Inicialmente, os antibióticos eram vistos como verdadeiras drogas milagrosas, no entanto, o acesso aos primeiros antibióticos disponíveis (sulfonamidas e penicilina) não estava ao alcance do público em geral. Estes fármacos eram escassos e economicamente dispendiosos, tendo sido inicialmente utilizados pelos militares durante a Segunda Guerra Mundial. Com a descoberta de novos antibióticos, os processos de fabrico foram simplificados e desenvolveram-se novas formulações, permitindo assim que o seu acesso fosse mais facilitado (7). O período 1950-1960 foi verdadeiramente a idade de ouro da descoberta de antibióticos, sendo que aproximadamente metade dos antibióticos utilizados nos dias de hoje foram descobertos nessa época, como se pode ver na seguinte figura 1.

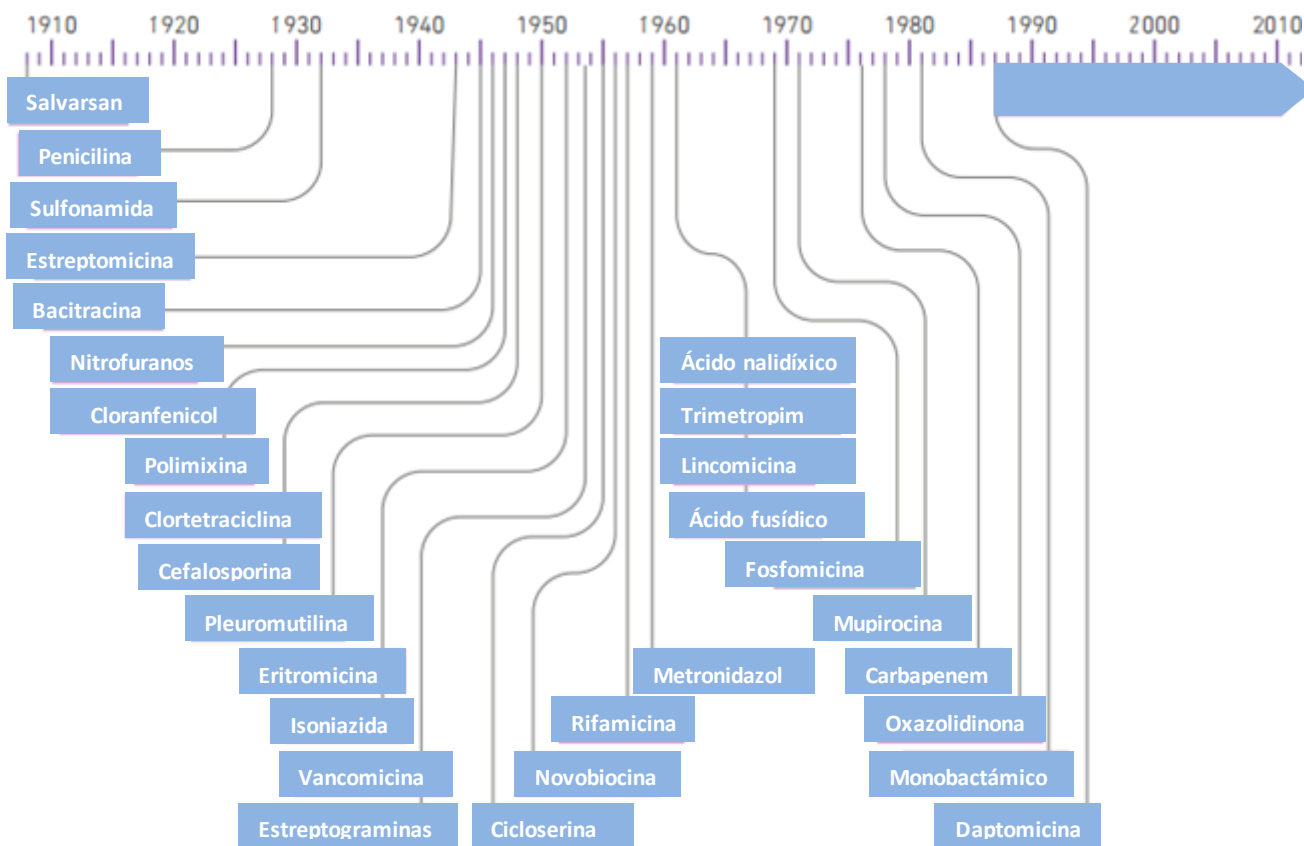


Figura 1 - Esquema cronológico da introdução de novos antibióticos entre 1930 e 2010. Adaptado de World Health Organization (8).

Os antibióticos tinham-se tornado a panaceia da medicina, começando a ser utilizados no tratamento de infecções triviais e comuns, sendo muitas delas de natureza não bacteriana (7).

1.2. Conceitos gerais dos antibióticos

1.2.1. Definição

Os agentes antimicrobianos são substâncias produzidas por diversas espécies de microrganismos (bactérias, fungos, actinomicetos) que suprimem o crescimento de outros microrganismos e podem eventualmente destruí-los. No entanto, dado o crescente número de moléculas de síntese (quimioterápicos), o termo "antibióticos" engloba agentes antibacterianos sintéticos ou semissintéticos, tais como as sulfonamidas e metronidazol, que não são produzidos por micróbios (9).

Os medicamentos antibacterianos são fármacos etiotrópicos, que diferem, fundamentalmente, dos fármacos organotrópicos pelo facto de não se destinarem a influenciar qualquer atividade biológica do organismo que os recebe (10). As terapias antimicrobianas atuais, cobrem uma ampla gama de alvos que se dividem em duas categorias gerais, sendo elas, as bactericidas, que matam as bactérias com uma eficiência superior a 99,9%, e os bacteriostáticos, que apenas inibem o crescimento bacteriano (11). Embora haja antibacterianos que são classificados como bactericidas e outros essencialmente como bacteriostáticos, alguns podem ser bacteriostáticos e bactericidas de acordo com diversos fatores, tais como o tipo de bactéria, dimensão da população microbiana, concentração pelo etiótropo no foco de infeção entre outros (10).

A *World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics* agrupa os antibióticos segundo o sistema de Classificação *Anatomical, Therapeutic and Chemical* (ATC). 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 (12).

Segundo a classificação ATC os antibióticos de uso sistémico pertencem ao grupo J01, estando este dividido em 10 subgrupos farmacológicos:

- J01A - Tetraciclina:
- J01B - Anfencóis
- J01C - Antibacterianos beta lactâmicos, Penicilinas
- J01D - Outros antibacterianos beta lactâmicos
- J01E - Sulfonamidas e Trimetopim
- J01F - Macólidos, Lincosamidas e Estreptograminas
- J01G - Aminoglicosídeos
- J01M - Quinolonas
- J01R – Combinações de antibacterianos
- J01X – Outros antibacterianos

O quadro que se segue apresenta o espectro de ação dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico, mais concretamente do J01A, J01B, J01C, J01D, J01E, J01F, J01G J01M e J01X, bem como algumas das substâncias ativas que se incluem nesses grupos J01.

Quadro 1 - Espectro de ação e respetivas substâncias ativas dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico (J01), segundo a classificação ATC.

GRUPO DE ANTIBIÓTICO	MICROORGANISMOS SUSCEPTÍVEIS	SUBSTÂNCIA ATIVA (ATC 5)
J01A – TETRACICLINAS	Antibióticos de largo espectro bacteriostático que inibem a síntese de proteínas. Ativos contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, (anaeróbios, rickettsias, clamídias, micoplasmas), e alguns protozoários.	J01AA02 Doxiciclina; J01AA06 Oxitetraciclina; J01AA07 Tetraciclina; J01AA08 Minociclina
J01B - ANFENICÓIS	Antibiótico de largo espectro bacteriostático ativo contra bactérias aeróbicas e anaeróbicas gram-positivas e gram-negativas	J01BA01 Cloranfenicol; J01BA02 Tianfenicol
J01C - ANTIBACTERIANOS BETA LACTÂMICOS, PENICILINAS		
J01CA - Penicilinas de largo espectro	Muitas bactérias gram-positivas e gram-negativas	J01CA01 Ampicilina; J01CA04 Amoxicilina; J01CA06 Bacampicilina; J01CA12 Piperacilina; J01CA13 Ticarcilina
J01CE - Penicilinas de espectro reduzido	Ativas contra cocos gram-positivas, estreptococos, pneumococos de quase todos os grupos, Streptococcus viridans, algumas estirpes de enterococos, bacilos gram-positivos, alguns cocos gram-negativos e ainda bacilos gram-negativos. Anaeróbios gram-positivos também são sensíveis a estas penicilinas.	J01CE01 Benzilpenicilina; J01CE02 Fenoximetilpenicilina; J01CE08 Benzilpenicilina benzatínica; J01CE09 Benzilpenicilina procaínica
J01CF - Penicilinas resistentes às beta lactamases	Ativos contra estafilococos e streptococos; não são ativos contra enterococos, bactérias anaeróbicas, cocos e bacilos gram-negativos.	J01CF01 Dicloxacilina; J01CF05 Flucloxacilina
J01CG - Inibidores de beta lactamases	Inibidores de muitas bactérias produtoras de beta lactamases e protegem as penicilinas hidrolisáveis da inativação por estas enzimas	J01CG01 Sulbactam; J01CG02 Tazobactam
J01CR - Combinações de Penicilinas, incluindo inibidores de beta lactamases	Muitas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bactérias produtoras de beta lactamases	J01CR02 Amoxicilina e inibidor enzimático
J01D - OUTROS ANTIBACTERIANOS BETA LACTÂMICOS, CEFALOSPORINAS		
J01DB - Cefalosporinas 1ª geração	Ativas contra cocos Gram-positivas incluindo estafilococos produtores de beta lactamases. A sua atividade contra Gram-negativas é limitada. Nenhuma é ativa contra os enterococos, estafilococos resistentes à meticilina e <i>P. aeruginosa</i> .	J01DB01 Cefalexina; J01DB03 Cefalotina; J01DB04 Cefalozina; J01DB05 Cefadroxil; J01DB07 Cefatrizina; J01DB09 Cefradina

(Continuação quadro1: Espectro de ação e respectivas substâncias ativas dos principais grupos de antibióticos de uso sistêmico (J01), segundo a classificação ATC)

J01DC - Cefalosporinas 2ª geração	Ativas contra estirpes sensíveis às de 1ª geração, apresentando um espectro de atividade mais alargado para as bactérias gram-negativas como as <i>Klebsiella</i> ; menos eficazes contra as bactérias gram-positivas do que as de 1ª geração. Não são ativas contra enterococos, estafilococos resistentes à meticilina e <i>P. aeruginosa</i>	J01DC01 Cefoxitina; J01DC02 Cefuroxima; J01DC04 Cefaclor; J01DC06 Cefonicida; J01DC10 Cefeprozil
J01DD - Cefalosporinas 3ª geração	São, em regra, menos ativas, in vitro, do que as cefalosporinas de 1ª geração contra estafilococos susceptíveis mas com um espectro de atividade muito mais alargado para bactérias gram-negativas quando comparado com as da 1ª e 2ª geração.	J01DD01 Cefotaxima; J01DD02 Ceftazidima; J01DD04 Ceftriaxona; J01DD08 Cefixima; J01DD09 Cefodizima;
J01DE - Cefalosporinas 4ª geração	Espectro de atividade muito mais alargado para bactérias gram-negativas comparativamente às da 1ª e 2ª geração. Ativas, in vitro, contra algumas bactérias gram-negativas, incluindo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e algumas <i>Enterobacteriaceae</i> que são geralmente resistentes às de 3ª geração.	J01DE01 Cefepima; J01DE02 Cefpiroma; J01DE03 Cefozopran.
J01E - SULFONAMIDASE TRIMETROPRIM	Inibem bactérias gram-positivo e gram-negativo, <i>Chlamydia trachomatis</i> e alguns protozoários e algumas enterobactérias como <i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> e <i>Enterobacter</i> .	J01EA01 Trimetroprim; J01EB01 Sulfaisodimidina; J01EC01 Sulfametoxazol; J01ED01 Sulfadimetoxina;
J01F - MACRÓLIDOS, LINCOSAMIDASE STREPTOGRAMINA	Ativas contra agentes gram-positivos, especialmente pneumococos, estreptococos, estafilococos e alguns gram-negativos como <i>Mycoplasma</i> , <i>Legionella</i> , <i>Listeria</i> , certas <i>Mycobactérias</i>	J01FA01 Eritromicina; J01FA02 Espiramicina; J01FA06 Roxitromicina; J01FA09 Claritromicina; J01FA10 Azitromicina;
J01G – AMINOGLICOSÍDEOS	Ativos contra bactérias gram-negativo e gram-positivas, e bacilo de Koch	J01GA01 Estreptomina; J01GB01 Tobramicina; J01GB03 Gentamicina; J01GB06 Amicacina;
J01M – QUINOLONAS	Ativas contra a grande maioria de bactérias gram-positivo e gram-negativo, com exceção dos estreptococos e dos anaeróbios	J01MA01 Ofloxacina; J01MA02 Ciprofloxacina; J01MA06 Norfloxacina;
J01X - OUTROS ANTIBACTERIANOS		J01XC01 Ácido fusídico; J01XD01 Metronidazol; J01XE01 Nitrofurantoína; J01XX01 Fosfomicina

Fontes: Adaptado de Ramalinho (13).

Os antimicrobianos estão entre os exemplos mais dramáticos dos avanços da medicina moderna demonstrando uma eficácia inquestionável no tratamento de infeções, sendo a sua utilidade terapêutica indiscutível (14). Muitas doenças infecciosas, antes consideradas incuráveis e letais são agora passíveis de tratamento com alguns fármacos. A atividade notavelmente potente e específica de fármacos antimicrobianos é devido à sua seletividade para os alvos (15).

1.2.2. Mecanismos de ação

Como referido anteriormente, os antibacterianos para combaterem uma infecção podem apresentar uma ação bactericida que consiste em provocar a morte das bactérias, ou simplesmente desencadearem uma ação bacteriostática cujo efeito traduz-se simplesmente pela inibição da multiplicação bacteriana. O mecanismo de ação dos antibacterianos não está suficientemente esclarecido e, frequentemente, um determinado antibiótico atua, não apenas numa, mas sim em várias fases do ciclo vital das bactérias, por vezes muito díspares entre si e variando conforme a concentração do fármaco. O conhecimento do mecanismo de ação dos antibacterianos permite compreender melhor algumas das suas potencialidades toxicológicas, as razões da sua inocuidade, o risco que representa o aparecimento de certos mutantes e as profundas modificações da ecologia bacteriana que os tratamentos antibacterianos condicionam, bem como antever algumas possibilidades terapêuticas futuras (10)(16).

Para que um antibiótico seja eficaz contra as bactérias é necessário ter em conta as seguintes condições (17):

- Deve existir um alvo intracelular suscetível ao antibiótico;
- O antibiótico deve atingir o alvo em quantidade suficiente;
- O antibiótico não deve ser inativado ou alterado.

A maioria dos agentes antimicrobianos utilizados para o tratamento de infeções bacterianas podem ser classificados de acordo com o seu principal mecanismo de ação. Os principais modos de atuação enquadram-se nos seguintes cinco tipos (10) (18) (19):

1. Inibição da síntese da parede celular;
2. Disrupção da estrutura da membrana celular;
3. Inibição da síntese proteica
 - i. Ligação à subunidade ribossomal 30S,
 - ii. Ligação à subunidade ribossomal 50S,
 - iii. Ligação à sintetase do isoleucina tRNA;
4. Alteração da síntese dos ácidos nucleicos
 - i. Inibição da síntese de DNA,
 - ii. Inibição da síntese de RNA;
5. Inibição de vias metabólicas.

Inibição da síntese da parede celular

Os agentes antimicrobianos que atuam ao nível da parede da célula são bactericidas, uma vez que a inibição da síntese do peptidoglicano leva à lise celular, e a sua ação só se exerce sobre bactérias em crescimento. Estes fármacos são os mais seletivos e os que apresentam um índice terapêutico mais elevado. Existe uma grande diversidade de antibióticos que podem atuar em diferentes fases da biossíntese do peptidoglicano, nomeadamente nas fases citoplasmática, da membrana e parietal. Os β -lactâmicos agem inteiramente do lado de fora da membrana celular, na fase final (parietal) da biossíntese dos peptidoglicanos. Estes fármacos atuam em proteínas de ligação à penicilina (PBP), que são responsáveis pelas reações de transpeptidação, transglicosidação e carboxipeptidação. As penicilinas e as cefalosporinas inibem a D-alanina-carboxipeptidase e a peptidoglicano-transpeptidase, impedindo a última fase da síntese da parede bacteriana, precisamente a fase que confere rigidez à estrutura (10)(19).

Disrupção da estrutura da membrana celular

São vários os antibacterianos que atuam por modificação da permeabilidade da membrana citoplasmática, sendo todos eles bactericidas atuando tanto sobre as bactérias em repouso como também sobre as bactérias em multiplicação (10). O principal local de ação destes fármacos é a membrana citoplasmática de bactérias Gram-positivas, ou a membrana interna das bactérias Gram-negativas. Os polimixinas exercem os seus efeitos inibitórios por aumento da permeabilidade da membrana bacteriana, provocando fugas de conteúdo bacteriano. A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico que exibe uma rápida ação bactericida por ligação à membrana citoplasmática de uma forma dependente de cálcio e por oligomerização na membrana, levando ao efluxo de potássio a partir da célula bacteriana e à morte da célula (17).

Inibição da síntese proteica

As células procarióticas (bacterianas) e as eucariotas (do hospedeiro) sintetizam as proteínas pelos mesmos mecanismos básicos, no entanto, existe, entre os dois sistemas de síntese, diferenças que permitem que os antibióticos que inibem a síntese proteica atuem seletivamente sobre as bactérias (10).

Alguns destes antibióticos que atuam na síntese da proteína afetam ribossomas de bactérias, nomeadamente a subunidade 30S e/ou a subunidade 50S, inibindo a síntese de proteínas na

fase inicial ou de alongamento, ou ainda induzindo a síntese de proteínas anormais. Os macrolídeos, cloranfenicol, lincosamidas, estreptograminas e oxazolidinonas atuam na subunidade 50S, enquanto aminoglicosídeos, tetraciclinas e espectinomicina exercem a ação antibacteriana na subunidade 30S. O cloranfenicol exibe um largo espectro bacteriostático, bloqueando as funções dos ribossomos principais, incluindo a atividade de transferase de peptidil e aminoacil-ARNt de alongamento, que inibem a peptidiltransferase, por interferir no posicionamento ARNt (19).

Alteração da síntese dos ácidos nucleicos

Os antibacterianos que inibem a síntese dos ácidos nucleicos podem atuar em várias fases desta síntese (10). As quinolonas interferem na replicação do DNA ao inibir a atividade da topoisomerase II (girase DNA) bacteriana e da topoisomerase IV, afetando a formação da dupla cadeia de DNA. A rifampicina inibe a atividade da polimerase do ARN dependente do DNA (17) (19).

Inibição de vias metabólicas

O ácido fólico é essencial para a síntese do azoto das purinas e pirimidinas e, conseqüentemente, para a síntese de ADN. Os antimetabólitos podem agir sinergicamente em dois pontos diferentes de formação de ácido fólico, exibindo atividade bacteriostática. As sulfonamidas inibem a ação da dihidropteroato sintetase (com ácido p-aminobenzóico (PABA) como substrato), impedindo a síntese de diidrofolato. O trimetoprim bloqueia atividade enzimática da diidrofolato redutase (DHFR), que é responsável pela formação de ácido tetra-hidrofolico (10) (17) (19).

No quadro 2 apresentam-se os mecanismos de ação dos agentes antibacterianos.

Quadro 2 - Mecanismos de ação dos agentes antibacterianos.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR
B-Lactâmicos: penicilina, cefalosporinas, carbapenemos, monobactams
Glicopéptidos: vancomicina, teicoplanina
DISRUPÇÃO DA ESTRUTURA DA MEMBRANA CELULAR
Polimixinas, daptomicina
INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTEICA
Ligação à subunidade ribossomal 30S: aminoglicosídeos, tetraciclina
Ligação à subunidade ribossomal 50S: macrólidos, cloranfenicol, clindamicina, linezolida, quinupristina / dalfopristina
Ligação à sintetase do isoleucina tRNA: mupirocina
ALTERAÇÃO DA SÍNTESE DOS ÁCIDOS NUCLEICOS
Inibição da síntese de DNA: fluoroquinolonas
Inibição da síntese de RNA: rifampicina
INIBIÇÃO DE VIAS METABÓLICAS
Sulfonamidas, análogos de ácido fólico

Fonte: Adaptado de Tenover e Georgia (18).

1.1.3. Fatores responsáveis pelo desenvolvimento de resistências aos antibióticos

As bactérias apresentam uma elevada flexibilidade de adaptação aos meios, podendo ser encontrados em todos os ambientes onde são procurados: de gelos perpétuos, a águas em ebulição, de pH's extremos, a pressões esmagadoras. A elevada população, a incrível adaptação do genoma e sua capacidade de trocar informações genéticas entre as espécies muito diferentes, confere-lhes uma capacidade de adaptação infinita (20).

As doenças infecciosas têm sido referenciadas como sendo a segunda principal causa de morte em todo o mundo. A introdução dos antibióticos forneceu à comunidade médica as ferramentas necessárias para o tratamento dessas doenças. Desde então, os antibióticos foram amplamente utilizados, entre outros fármacos após a sua implementação em procedimentos terapêuticos avançados, tais como transplantes ou práticas cirúrgicas agressivas, que teria sido impossível a sua prática na ausência dos antibióticos (21).

Devido ao ciclo de vida curto das bactérias e a capacidade de se adaptarem rapidamente às mudanças do ambiente, as bactérias patogênicas continuam a persistir, superando gradualmente o efeito dos medicamentos usados para combatê-las. Este fenômeno natural de resistência aos antibióticos é muitas vezes acelerado por práticas humanas incorretas (22). O uso inadequado e excessivo de antimicrobianos na medicina, comunidade, pecuária e agricultura, resultou em fortes pressões de seleção para o surgimento, enriquecimento e difusão de diversos mecanismos de resistência de bactérias patogênicas (20) (23). Atualmente, mais de 70% das bactérias patogênicas são resistentes à maioria dos antibióticos disponíveis no mercado e as taxas de mortalidade por infecções bacterianas é superior a 2 milhões por ano, em todo o mundo (22).

A caracterização genética de genes de resistência a antimicrobianos, bem como a sua localização e a diversidade é importante na identificação de fatores envolvidos na resistência. Também é essencial identificar as ligações genéticas e compreender os mecanismos de transferência da capacidade de resistência (17) (23).

Existem muitos mecanismos a partir dos quais as bactérias adquirem resistência aos antibióticos, incluindo (figura 2 e figura 3) (17) (21) (20):

- Vias metabólicas alternativas;
- Inativação enzimática;
- Bombas de efluxo e alteração da permeabilidade;
- Modificação do alvo por mutações.

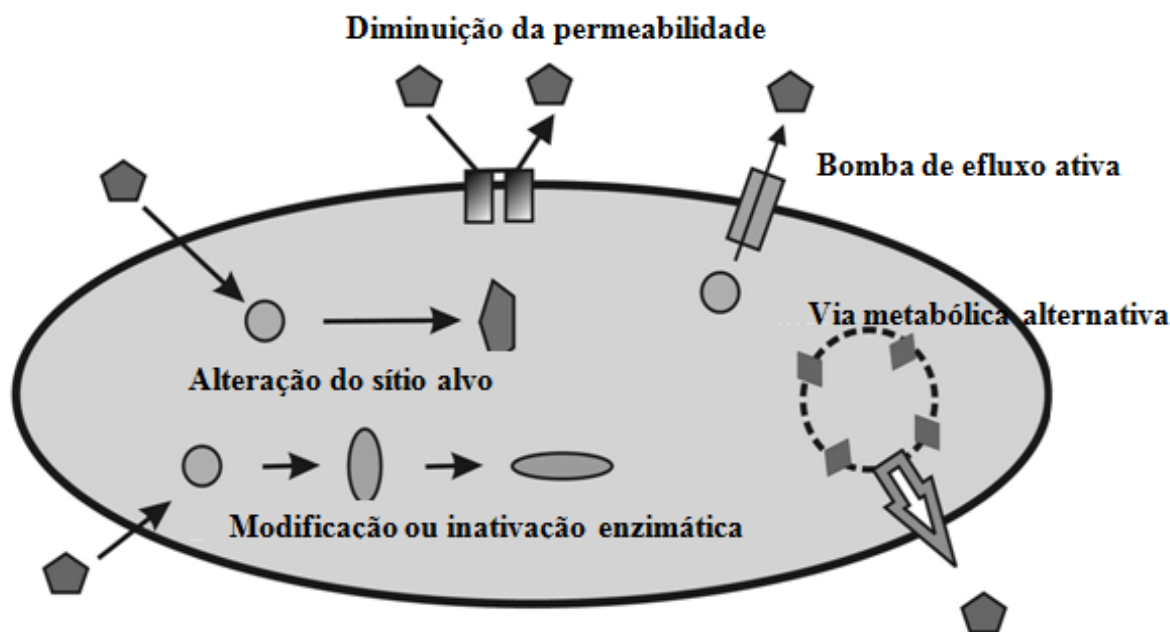


Figura 2 - Esquema dos mecanismos bioquímicos de resistência antimicrobiana. Adaptado de Iosif (21).

Um dos mecanismos de resistência consiste nas vias metabólicas alternativas que vai permitir ignorar a ação do agente antimicrobiano (21).

Quanto à inativação de antibióticos, é um dos mecanismos de defesa das bactérias que inclui a produção de enzimas que degradam ou modificam o próprio fármaco, através de processos de hidrólise, transferência de grupo químicos e mecanismos redox (17) (24).

As alterações na Membrana Citoplasmática (CM) das bactérias vão alterar a sensibilidade das bactérias ao antibiótico por diminuição da absorção do fármaco. A membrana citoplasmática das bactérias serve para separar e fornecer uma barreira entre o ambiente externo do citoplasma. A fluidez da membrana afeta diretamente a extensão da permeabilidade, sendo que quanto mais flexível, maior a permeabilidade. Ao diminuir a permeabilidade da CM, e por sua vez a fluidez, a estrutura e a atividade de várias proteínas da membrana presentes na bicamada lipídica serão prejudicadas. Para contornar essa limitação, e como um ato de proteção, algumas bactérias constroem estruturas externas adicionais que funcionam como uma barreira de permeabilidade diminuindo a absorção dos antibacterianos de modo a que estes não consigam atingir o seu alvo a uma concentração suficientemente elevada para exercer a sua ação antibacteriana (25) (26). O mesmo acontece com as bombas de efluxo que vão provocar o efluxo do antibiótico da célula bacteriana através de proteínas associadas à membrana (27) (24).

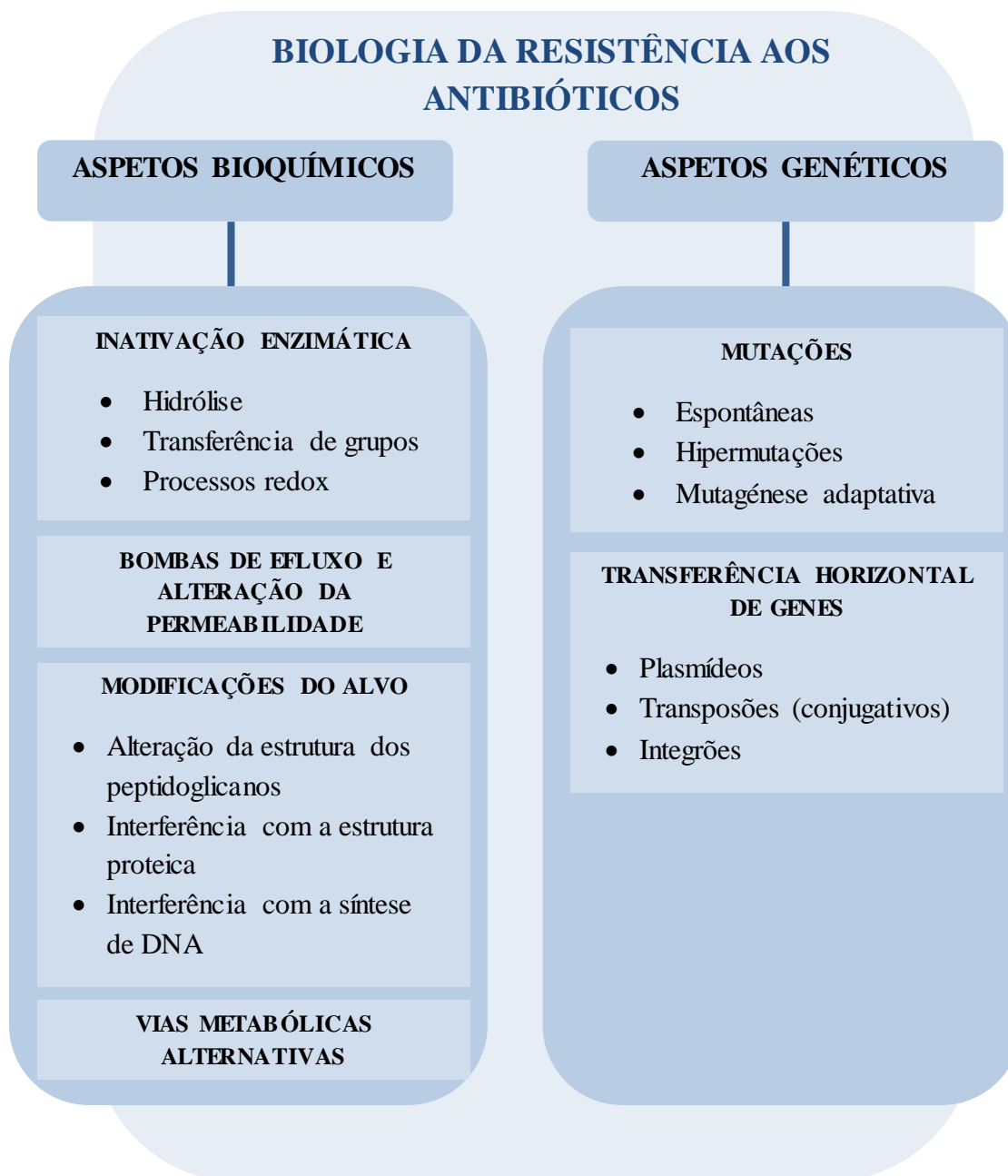


Figura 3 - Aspectos bioquímicos e genéticos dos mecanismos de resistência aos antibióticos. Adaptado de Ramalinho (13).

A alteração do alvo é um mecanismo comum de resistência das bactérias aos antimicrobianos, que surge muitas das vezes de mutações espontâneas em regiões específicas de genes estruturais que alteram as enzimas alvo, DNA girase e RNA polimerase, impedindo que o antibiótico se ligue, resultando na resistência às quinolonas e rifamicinas, respectivamente. Pode ocorrer uma alteração na estrutura do peptidoglicano onde o antibiótico se liga, por interferência com a síntese de proteínas (aminoglicosídeos, tetraciclinas, macrólidos,

cloranfenicol, ácido fusídico, mupirocina, estreptograminas, oxazolidinonas), nomeadamente por mutações a nível ribossomal (17) (28).

Existe uma incrível diversidade de mecanismos de resistência a antibióticos e uma única estirpe bacteriana pode possuir vários tipos de mecanismos de resistência. No entanto, o mecanismo que predomina vai depender da natureza do antibiótico, do seu local de ação, das espécies bacterianas e se é mediado por um plasmídeo de resistência ou por uma mutação cromossómica (17).

A resistência aos antibióticos é frequentemente considerada como sendo uma característica adquirida ou uma propriedade intrínseca das bactérias. No que respeita à resistência adquirida, esta pode ser atribuída à aquisição de novos genes por transferência horizontal ou à ocorrência de mutações espontâneas em diferentes *locus* cromossomais, que são posteriormente transmitidos verticalmente durante a replicação do DNA bacteriano (25). A evolução horizontal pode ocorrer entre estirpes da mesma espécie ou entre diferentes géneros ou espécies bacterianas. Os mecanismos de transferência de informação genética incluem a conjugação, transdução e transformação. Para cada um destes processos, os transposões podem facilitar a transferência e integração dos genes de resistência adquirida no genoma do hospedeiro, ou em plasmídeos (18).

Para além da capacidade das bactérias de adquirirem resistência, estas também podem ser intrinsecamente resistentes a diferentes classes de antibióticos, sendo esta uma característica encontrada no genoma de uma espécie bacteriana, que não resulta de um mecanismo de pressão seletiva ao antibiótico. Um dos exemplos convencionais da resistência intrínseca aos antibióticos é o fenótipo resistente a múltiplos fármacos (MDR) exibido por bactérias Gram-negativas, que são insensíveis a muitas classes de antibióticos clinicamente eficazes contra as bactérias Gram-positivas. A base molecular deste fenómeno consiste na presença de uma membrana externa nas bactérias Gram-negativa que é impermeável a muitas moléculas, e a expressão de numerosas bombas de efluxo de MDR que reduzem efetivamente a concentração intracelular do fármaco administrado (25).

Frequentemente são encontradas várias bactérias multirresistentes, nomeadamente *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* (29).

As consequências para a saúde pública são cada vez maiores, porque a existência de organismos resistentes a múltiplos fármacos antimicrobianos restringe severamente as opções terapêuticas (30). O desenvolvimento de novos agentes antibacterianos com atividade contra bactérias multirresistentes é considerado como uma necessidade fundamental em saúde pública (31).

O uso generalizado de antibióticos contribuiu para que a resistência antimicrobiana se disseminasse a nível mundial e se tornasse um importante problema de saúde pública em todo o mundo. As estratégias de prevenção e controle exigem a aplicação de abordagens epidemiológicas e comportamentais, bem como tecnologias de pesquisa dos mecanismos de resistência, de modo a compreendê-los e assim poder melhorar os antimicrobianos atuais (17) (21).

1.3. O consumo de antibióticos

1.3.1 Epidemiologia do consumo

A qualidade e melhoria nos cuidados de saúde é uma questão importante em muitos países. No que respeita ao uso de antibióticos, é necessária a realização de uma avaliação direcionada ao consumo a nível da Europa, pois o consumo inadequado tem sido reconhecido como o principal fator da resistência antimicrobiana. A resistência aos antibióticos é um grande problema de saúde pública a nível europeu e mundial, sendo necessários esforços internacionais para combater este fenómeno (32) (33).

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 (34).

A redução da prescrição nos cuidados de saúde primários tem sido associada a uma diminuição da resistência a antibióticos, sendo necessária a prescrição de antimicrobianos apenas em casos de necessidade baseada em evidências. Por exemplo, deve ser evitado o uso de antibióticos em casos de amigdalites, pois estas são muitas vezes de origem viral (34).

A vigilância do consumo de antibióticos na Europa é efetuada através de um projeto designado por *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (ESAC). O projeto ESAC é uma rede internacional de sistemas de vigilância que se iniciou em 2001 com o apoio da *Direcção-Geral de Saúde e Defesa do Consumidor* (DG SANCO), sendo atualmente financiado pelo *Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças* (ECDC) (35) (36). O objetivo do projeto consiste na recolha de dados comparáveis e fiáveis sobre o uso de antibióticos na Europa de modo a avaliar as tendências temporais da exposição humana aos antibióticos (32). Desde a sua implantação, a rede ESAC expandiu-se para 35 países europeus incluindo os 27 países da União Europeia. A vigilância Europeia do consumo dos agentes antimicrobianos é realizada segundo a classificação anatómica, ATC, e expressa em dose diária definida por 1000 habitantes por dia (35).

Em 2011 verificaram-se diferenças significativas no consumo de antibióticos entre os países participantes no projeto ESAC, como se pode ver na figura 4. Ao analisar o mapa, constata-se que no norte da Europa, como por exemplo, na Escandinávia e nos países da região do Báltico o consumo é menor ($< 20,9$ DDD por 1000 habitantes por dia (DHD)) do que no sul da Europa, como por exemplo na Grécia e na Itália em que o consumo é $\geq 20,9$ DDD por 1000 habitantes por dia (DHD) (37).

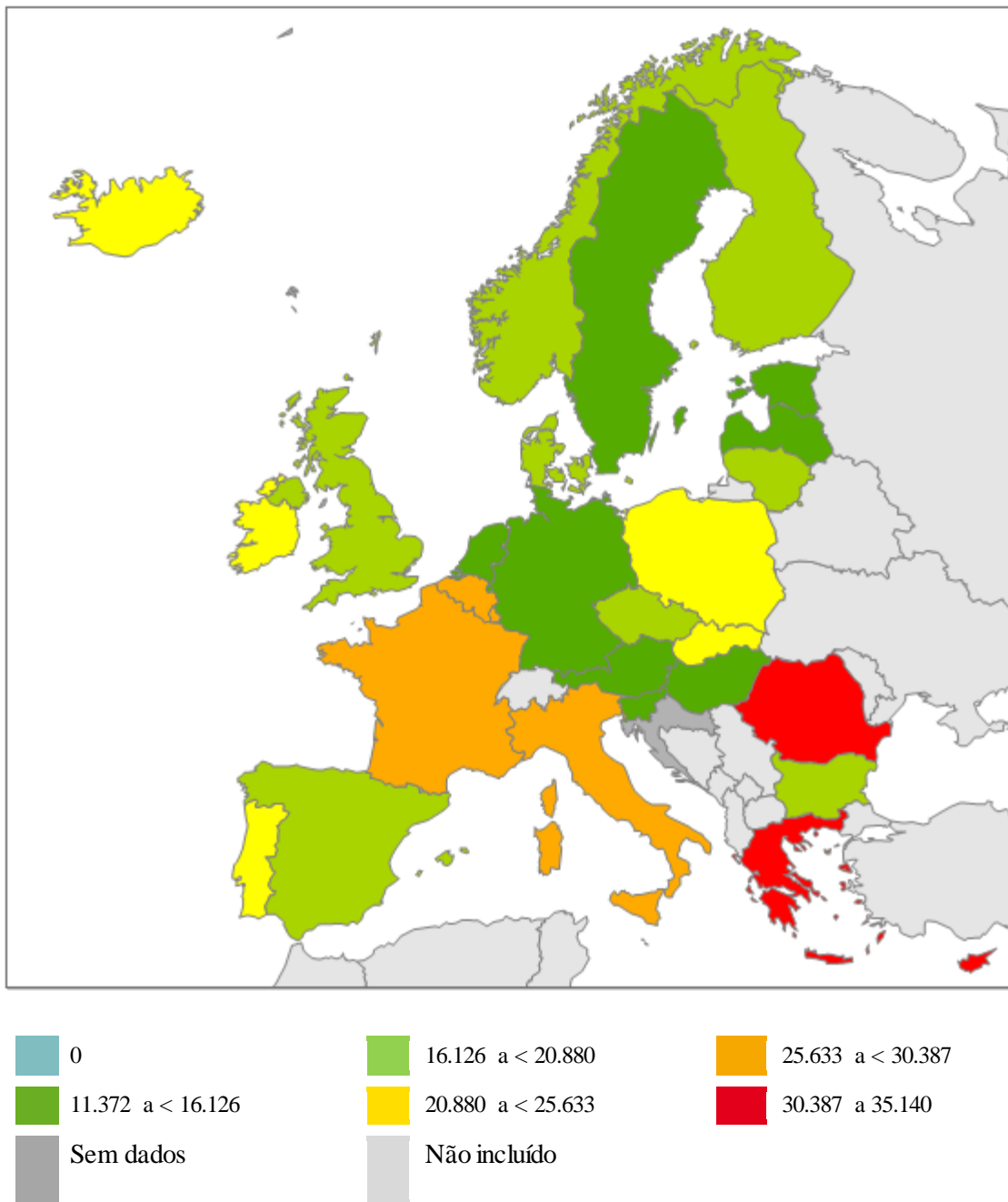


Figura 4 - Consumo de antibacterianos de uso sistémico (J01) na Europa em 2011, expresso em DHD. Adaptado de ESAC (37).

A *Organisation for Economic Co-operation and Development*, OCDE, apresenta estudos sobre o consumo de alguns grupos de fármacos, estando entre eles os antibióticos. A figura 5 mostra o volume de antibióticos prescritos nos cuidados primários a nível nacional em 2010, sendo que o consumo médio de antibióticos da OCDE é de 20,5 DHD. Chile, Estónia e Holanda são os três países que apresentam o menor consumo de antibióticos ao invés da Grécia, Luxemburgo e Bélgica que apresentam consumos superiores 1,5 vezes à média da OCDE (38).

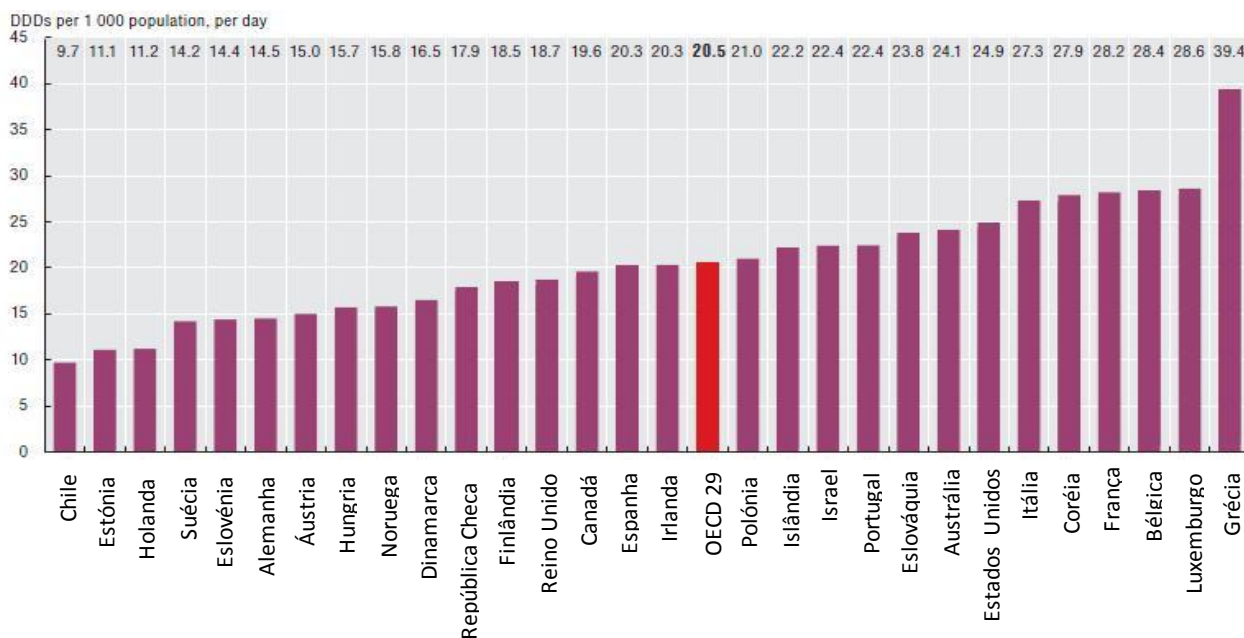


Figura 5 - Consumo de antibióticos (DHD) nos 29 países da OCDE em 2010. Adaptado de OECD (38).

Relativamente ao projeto ESAC, para além de existirem variações no consumo total de antibacterianos de uso sistémico entre os países participantes no projeto, existem também variações para os subgrupos de antibacterianos de uso sistémico, ou seja, a nível do grupo ATC3. Como se verifica na figura 6, o grupo de antibacterianos mais consumido em todos os países é o grupo J01C que corresponde às penicilinas. Em 2011 o consumo de penicilinas variou entre os 3,9 DDD por 1000 habitantes por dia (DHD), correspondentes à Alemanha, e os 16,5 DDD por 1000 habitantes e por dia que correspondem à Bélgica e à França. Em 11 dos 29 países, as penicilinas constituem pelos menos 50% do consumo total de antibacterianos de uso sistémico na comunidade, sendo que a Eslovénia apresenta uma maior percentagem (67%) e a Alemanha, a percentagem mais baixa (28%). Relativamente às outras classes de antibacterianos, o consumo variou para as cefalosporinas de 0,3% (Dinamarca) para os 24,2 (Malta), para as tetraciclins entre 1,0% (Eslovénia) e os 24,8 (Suécia), para os macrólidos entre 4,3% (Suécia) e os 26,7% (Grécia), para as quinolonas entre 2,3% (Reino Unido) e os 14,3% (Roménia), para as sulfonamidas e trimetropim entre 0,45% (Polónia) e os 8,0% (Letónia) e para as outras classes de antibacterianos entre 0,01% (Roménia) e os 19,2% (Noruega) (37) (39).

Em Portugal, como se pode verificar nas figuras 6 e 7, as penicilinas representam o grupo de antibacterianos (J01) de maior consumo, seguindo-se os macrólidos, lincosamidas e estreptograminas. O grupo que apresenta uma menor percentagem de consumo é das sulfonamidas e trimetropim.

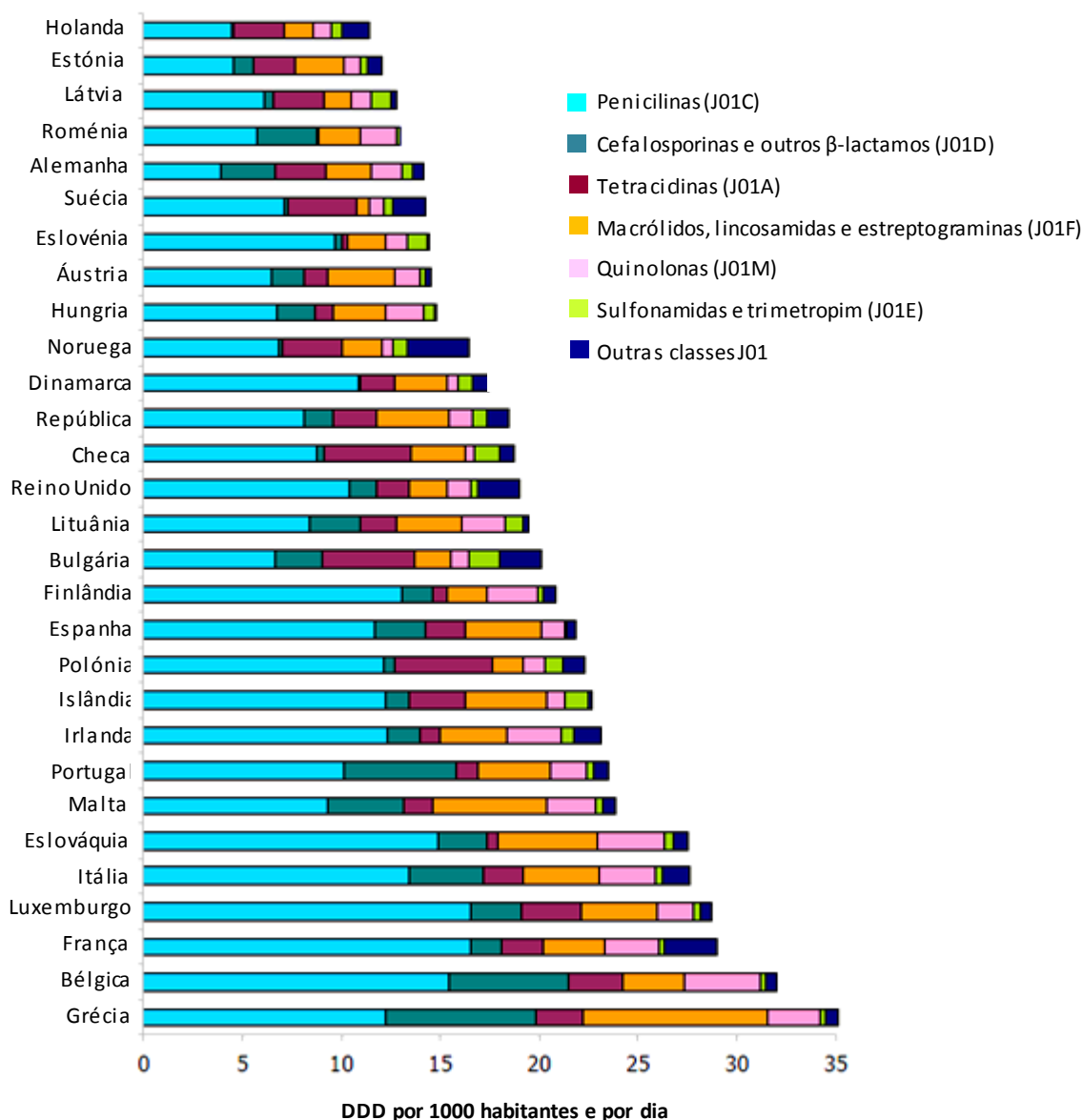


Figura 6 - Consumo de antibacterianos na comunidade segundo a classificação ATC3, nos países na UE/EEA, em 2011, expressos em DDD por 1000 habitantes e por dia. Adaptado de ECDC (37).

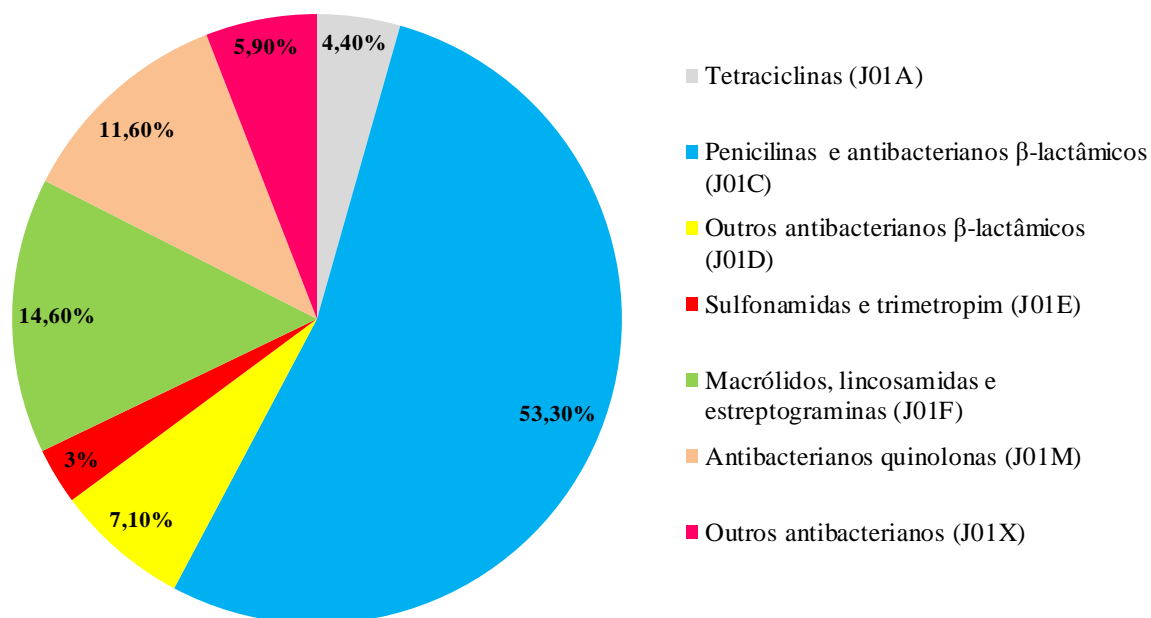


Figura 7 - Distribuição em subgrupos do consumo de antibacterianos de uso sistêmico na comunidade em Portugal no ano 2011.

Na figura 8 apresentam-se as tendências gerais do consumo de antibacterianos de uso sistêmico na Europa no período de 1997 a 2011. Em 1997, o consumo médio é aproximadamente igual ao de 1999, sendo que em 1998 houve uma diminuição do consumo médio de antibióticos. Foi observada uma diminuição do consumo antibacterianos de uso sistêmico entre 1999 e 2004, e um aumento gradual entre 2004 e 2008. Entre 2010 e 2011, o consumo médio de antibacterianos nos 27 países da UE/EEE aumentou 1,0 DDD por 1000 habitantes e por dia (37).

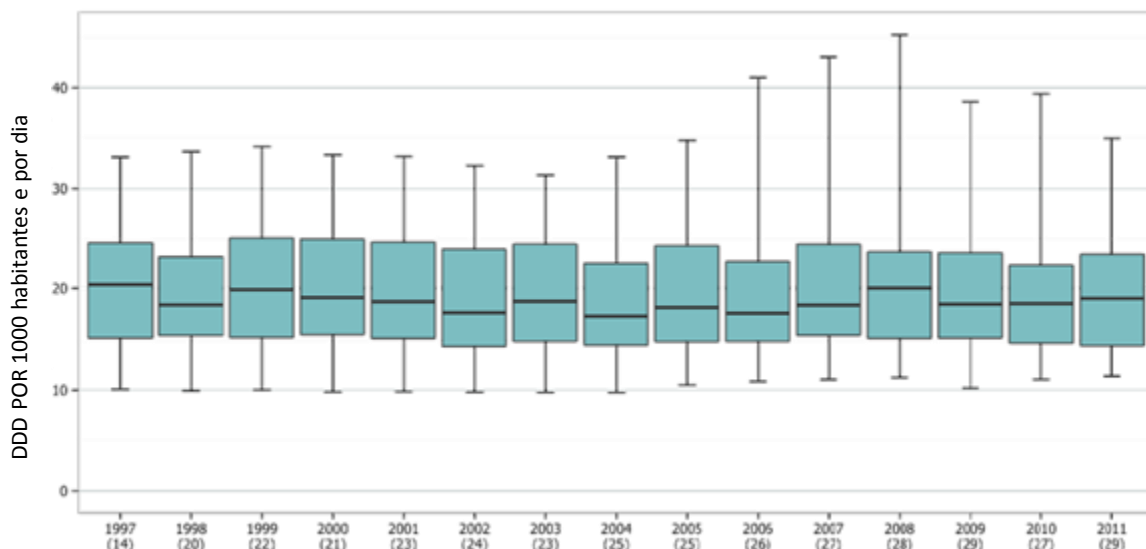


Figura 8 - Consumo de antibacterianos de uso sistémico nos países da EU/EEE entre 1997-2011, expresso em DDD por 1 000 habitantes e por dia. Adaptado de ECDC (37).

A sazonalidade do consumo de antibióticos em ambulatório (figura 9) foi observada nos países da EU/EEE estando significativamente correlacionada com o consumo total de antibióticos na comunidade. A maior variação sazonal (aumento de 30% no primeiro e quarto trimestres, comparativamente ao segundo e terceiro trimestres) foi observada em países europeus de elevado consumo, sugerindo o uso desnecessário de antibióticos no tratamento de infeções virais. Embora tenha sido observado um aumento no consumo de antibióticos na comunidade ao longo do tempo na Europa, a variação sazonal do uso de antibióticos no ambulatório diminuiu ao longo do tempo, o que sugere uma prescrição mais adequada (40)

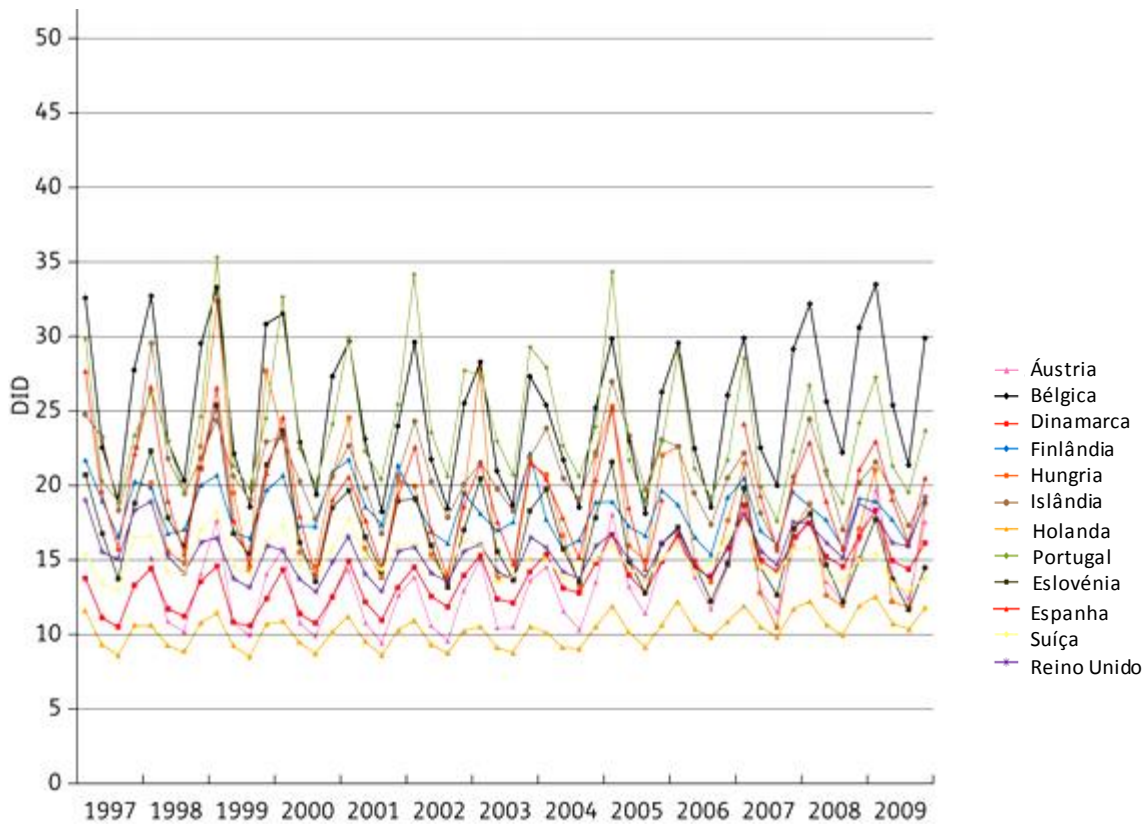


Figura 9 - Variação sazonal do consumo de antibióticos em ambulatório em 12 países da Europa no período 1997-2009. Adaptado de Adriaenssens et al (40).

Muitas razões têm sido propostas para explicar as diferenças entre os países europeus no consumo de agentes antibacterianos, incluindo a incidência de infeções, fatores culturais e sociais, as estruturas dos cuidados de saúde, o conhecimento da comunidade sobre a utilização dos antibióticos, o mercado farmacêutico e as práticas regulamentares. São necessários mais estudos sobre os determinantes do uso de antibióticos de modo a compreender as diferenças de consumo observadas na Europa. Muitos desses fatores podem ser alterados através de atividades educativas e medidas regulamentares (41).

Relativamente a Portugal, num estudo levado a cabo por Ramalhinho *et al* verificou-se que o consumo anual de antibióticos em ambulatório em Portugal Continental sofreu uma diminuição de 24,12 DHD para 22,03 DHD, o que corresponde a um decréscimo de 8,65% entre 2000 e 2009 (tabela 1). Em 2009, o distrito de Castelo Branco foi o que apresentou menor consumo e contrariamente, o distrito de Leiria foi o que apresentou maior consumo de antibióticos, como se pode verificar na tabela 1. 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 do Algarve apresentou a menor variação negativa desse consumo como se pode verificar na tabela 2 (42).

Tabela 1 - Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por distrito – 2000-2009. Adaptado de Ramalinho (42).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Var.(%)
Braga	25,50	24,29	25,00	24,82	22,37	24,24	23,15	22,09	20,62	21,37	-16,18
Bragança	20,87	20,66	22,13	21,97	20,69	22,14	19,52	19,75	19,81	20,36	-2,43
Porto	23,95	23,52	24,51	24,53	23,05	23,98	22,89	22,75	22,32	22,76	-4,95
V. Castelo	20,28	19,90	20,48	21,32	20,19	21,97	21,32	20,72	19,82	20,86	2,82
Vila Real	20,97	20,24	22,31	23,12	22,10	23,11	21,54	20,70	20,00	19,61	-6,49
Aveiro	26,15	25,93	25,70	26,27	23,94	25,76	23,25	22,90	22,84	23,17	-11,39
C. Branco	22,02	21,30	20,97	21,84	20,37	22,42	19,96	18,71	19,11	19,33	-12,20
Coimbra	25,65	24,93	24,87	24,89	24,06	25,72	23,30	21,76	22,57	22,58	-11,97
Guarda	23,35	22,04	22,55	23,85	22,26	24,36	22,01	20,52	20,53	20,57	-11,88
Leiria	28,74	28,11	28,32	28,67	27,12	28,56	26,46	23,93	24,76	24,26	-15,58
Viseu	21,65	21,72	23,18	23,86	22,34	24,65	22,99	21,75	21,54	21,78	0,61
Lisboa	24,60	24,16	24,17	24,52	23,22	25,03	23,26	21,82	21,86	22,62	-8,06
Santarém	23,70	23,03	23,70	24,19	22,90	24,75	22,46	21,34	21,73	21,19	-10,58
Setúbal	22,58	22,22	22,45	22,72	21,55	23,33	21,49	20,41	20,19	19,70	-12,74
Beja	23,46	23,06	22,79	23,83	22,46	24,44	22,58	20,84	21,91	22,20	-5,37
Évora	23,52	22,46	22,94	23,22	21,40	24,16	21,22	20,21	21,15	21,10	-10,29
Portalegre	21,95	20,81	22,51	23,12	22,29	24,57	22,07	21,51	21,80	22,23	1,25
Faro	23,09	23,65	22,09	23,89	22,06	24,03	23,76	22,51	22,08	22,49	-2,63
Continente	24,12	23,62	24,03	24,40	22,89	24,56	22,88	21,86	21,72	22,03	-8,65

Tabela 2 - Consumo total de antibióticos (DHD) em ambulatório por Região de Saúde – 2000-2009. Adaptado de Ramalinho (42).

	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	Var.(%)
Norte	23,69	23,05	24,06	24,15	22,48	23,75	22,60	22,16	21,43	21,95	-7,35
Centro	25,20	24,74	24,99	25,53	23,89	25,73	23,48	22,19	22,49	22,56	-10,48
Lisboa e V. Tejo	24,02	23,56	23,71	24,05	22,78	24,59	22,74	21,42	21,44	21,73	-9,53
Alentejo	23,06	22,21	22,77	23,41	22,01	24,37	21,92	20,78	21,59	21,78	-5,55
Algarve	23,09	23,65	22,09	23,89	22,06	24,03	23,76	22,51	22,08	22,49	-2,63
Continente	24,12	23,62	24,03	24,40	22,89	24,56	22,88	21,86	21,72	22,03	-8,65

F= 3,296; p = 0,019

De acordo com os autores do referido estudo as diferenças encontradas no consumo de antibióticos podem ser atribuídas a fatores culturais, educacionais, à diferente acessibilidade a recursos e estruturas de saúde, e ainda a diferentes culturas de prescrição (42).

1.3.2 O uso racional de antibióticos

O uso racional de medicamentos ocorre quando os doentes recebem medicamentos apropriados ao caso clínico, em doses ajustadas às suas próprias necessidades individuais, por um período de tempo adequado e economicamente mais vantajosos tanto para os utentes como para a comunidade (43). Em todo o mundo estima-se que mais de metade de todos os medicamentos são prescritos e dispensados incorretamente e mais de metade dos doentes deixam de cumprir a terapêutica como lhes foi prescrita e dispensada (43).

O uso de antimicrobianos contribuiu para uma acentuada diminuição da morbidade provocada pelas doenças transmissíveis e infecciosas ao longo dos últimos anos, sendo muitas das vezes o grupo de fármacos mais utilizado nos países desenvolvidos correspondendo a uma parte substancial do orçamento total dos medicamentos em muitos países (44). Apesar dos enormes benefícios trazidos pelo desenvolvimento de antibióticos, a sua disponibilidade e uso generalizado trouxe consequências negativas para a saúde e cuidados de saúde a nível mundial (43) (44).

A OMS define o uso adequado de antimicrobianos como o uso custo-efetivo de antimicrobianos que maximiza o efeito terapêutico clínico, minimizando tanto a toxicidade relacionada com o medicamento e o desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos (45). Os princípios gerais da utilização adequada dos agentes antimicrobianos são os mesmos que todos os outros fármacos, com a exceção que a terapia com antimicrobianos pode comprometer severamente a saúde da sociedade, nomeadamente no que diz respeito ao desenvolvimento de resistências dos microrganismos aos antibacterianos utilizados. Além disso, as falhas terapêuticas devido às resistências bacterianas aos medicamentos conduzem a um maior potencial de disseminação desses organismos tanto nos hospitais como na comunidade. A escolha de um agente antimicrobiano apropriado pode ser simples quando o(s) agente(s) patogénico(s) é(são) identificado(s). No entanto, na ausência de diagnóstico microbiológico fiável ou quando existem vários agentes patogénicos que podem ser responsáveis pela mesma patologia clínica, o tratamento empírico é comum, sendo utilizados antibióticos de largo espectro. O ideal é que a escolha do antimicrobiano seja feita de acordo com as diretrizes de tratamento e fundamentada por dados de vigilância de resistência locais ou nacionais. A realidade, por vezes, fica muito distante deste ideal (45).

A emergência da resistência antimicrobiana é um problema complexo impulsionado por vários fatores interligados, em particular, pelo uso e abuso de antibióticos, sendo hoje em dia

uma das principais preocupações de saúde pública, tanto para os países desenvolvidos como também para os países em desenvolvimento devido ao seu impacto socioeconómico (46) (47). Durante várias décadas, as bactérias responsáveis pelas infeções comuns desenvolveram resistência a cada novo antibiótico desenvolvido e as resistências antimicrobianas evoluíram, tornando-se uma ameaça à saúde mundial (47).

Considerando o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos, juntamente com a redução do investimento e desenvolvimento de novos antibióticos, torna-se necessário a promoção do uso responsável destes fármacos de modo a retardar novas resistências (46).

Reconhecendo esta crise de saúde pública, vários países, agências internacionais e outras organizações de todo o mundo tomam medidas necessárias para combater esta crise através de estratégias aplicadas nos setores que interferem no consumo de antibióticos. Várias resoluções da Assembleia Mundial da Saúde têm alertado para ações específicas relacionadas com a resistência a antimicrobianos. A OMS publicou uma estratégia global para conter a resistência a antimicrobianos em 2001, *WHO Global Strategy for Containment of Antibiotic Resistance*, que inclui diversas recomendações de modo a promover o uso racional de antibióticos, nomeadamente a educação dos profissionais de saúde sobre a prescrição e dispensa deste medicamentos, a educação dos doentes e da comunidade em geral sobre o uso apropriado dos antimicrobianos, a melhoria da decisão terapêutica através dos serviços de diagnóstico e criação de *guidelines* sobre a terapêutica, a criação de uma lista de antibióticos de modo a restringir as prescrições aos antibióticos selecionados e a instituição de auditorias à prescrição, dispensa e promoção de antibióticos (47).

2. O CONSUMO DE ANTIBIÓTICOS EM AMBULATÓRIO – VENDAS TOTAIS E VENDAS COM PRESCRIÇÃO

2.1. Introdução

O consumo de antibióticos tem aumentado progressivamente nos últimos anos, tendo contribuído de forma relevante para a redução da mortalidade e morbidade por doenças infecciosas em todo o mundo. No entanto, a literatura científica sugere que quase um terço das prescrições de medicamentos é questionável (48).

O uso inadequado ou abuso de antibióticos é um problema crescente de saúde pública global devido ao desenvolvimento de agentes patogénicos resistentes a múltiplos antimicrobianos, sendo necessários esforços internacionais para combater o seu aparecimento (49) (50). A informação sobre a prevalência de agentes patogénicos resistentes em humanos mostra que há diferenças geográficas significativas na proporção de resistência a várias classes de antibióticos na Europa. Embora as taxas de resistência aos antibióticos permaneçam baixas em países do norte da Europa, estas taxas atingem níveis alarmantes na Europa meridional e central (49).

A automedicação com antibióticos constitui uma das principais formas de uso não racional de antibacterianos e pode causar efeitos adversos significativos, tais como microrganismos resistentes, falhas no tratamento, toxicidade, aumento do custo do tratamento, prolongamento dos internamentos e aumento da morbidade (51). Na automedicação a obtenção de um antibiótico pode ocorrer a partir de qualquer outra fonte que não a prescrição de um médico, tais como medicamentos que tenham sobrado de terapêuticas anteriormente prescritas ou ainda fármacos obtidos a partir de familiares ou amigos (52) (53). A educação, a família, a sociedade, a lei, a disponibilidade de medicamentos e a exposição a publicidade são fatores que influenciam a automedicação (54). O uso sem orientação médica é desaconselhável, pois pode conduzir à utilização de medicamentos desnecessários ou até mesmo inadequados, em doses e num período de tempo incorreto, o que aumenta o risco de seleção de bactérias resistentes e a disseminação da resistência aos antimicrobianos (53) (55).

Segundo a OMS a automedicação tem um lugar importante no sistema de saúde. As melhorias no conhecimento geral das pessoas, o nível de escolaridade e o nível socioeconómico em muitos países contribuíram para o aumento da responsabilidade dos indivíduos pela sua

própria saúde e da consciencialização de que o cuidado profissional para doenças menores muitas vezes é desnecessário (56).

A automedicação com antibióticos é prevalente em países em desenvolvimento, apresentando uma frequência que varia de 24% a 73,9% na África, de 36,1% a 45,8% no Oriente Médio, 29% na América do Sul e de 4% a 75% na Ásia. Em comparação, nos países desenvolvidos, a prevalência de automedicação com antibióticos é de 3% no norte da Europa, 6% na Europa Central, e 19% no Sul da Europa (50) (57). Existe o risco de disseminação de bactérias resistentes em todo o mundo por transmissão bidirecional entre países desenvolvidos e em desenvolvimento (50).

No norte da Europa e na América do Norte o acesso aos antimicrobianos é bastante restrito, sendo necessária obrigatoriamente a presença da prescrição médica, tal não se verifica no resto do mundo em que o acesso é comum sem prescrição (55). Em Portugal, diversos estudos têm evidenciado o uso inadequado de antibióticos por automedicação, e a elevada prescrição de cefalosporinas de 3ª geração, que em 2000 correspondia a quase 30% do total dos antibióticos do subgrupo terapêutico a que pertence (42).

Acredita-se que 80% das prescrições de antibióticos de uso sistémico ocorrem nos Cuidados Primários de Saúde, estimando-se que cerca de 50% dessas prescrições são desnecessárias (58). As infeções do trato respiratório são a principal indicação médica para a qual é prescrita antibióticos nos Cuidados Primários de Saúde. No entanto devido ao facto da maioria destas infeções serem autolimitadas, o uso de antibióticos não se justifica (59). É de salientar, por exemplo, que cerca de 80% dos casos de sinusite aguda tem etiologia viral, não necessitando de antibiótico (60).

Entre as diversas estratégias de utilização e monitorização do uso de medicamentos, destacam-se os estudos sobre a prescrição médica. Os médicos exercem um importante papel na promoção do uso racional de medicamentos, de modo que a análise dos seus hábitos de prescrição proporciona um melhor conhecimento sobre os aspetos relativos à qualidade da terapia. Assim, é possível identificar os problemas, implementar medidas corretivas e educativas e ainda avaliar o impacto da implementação dessas medidas. Os erros de prescrição podem ocorrer em diferentes níveis, tais como, a prescrição de antibióticos não efetivos para a infeção em questão, prescrição de antibióticos num período de terapêutica inadequado, prescrição em dosagens, intervalos de administrações e via de administração inadequadas (61).

A literatura carece de investigação empírica sobre as variações do consumo de antibióticos dentro de um país. Além disso, estudos com foco em comparações internacionais entre os países utilizam uma abordagem estatística descritiva, em vez de aplicar técnicas econométricas para explicar os determinantes das variações entre os países (48).

Os antibióticos representam um dos medicamentos mais prescritos no mundo e sua resistência é uma grande ameaça à saúde pública, daí a necessidade de pesquisa sobre os padrões de uso de antibióticos para ajudar a desenvolver intervenções apropriadas (51) (62). Foram propostas várias medidas para avaliar o uso de antibióticos em regime ambulatório.

A OMS preconiza o uso da metodologia ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose) de modo a padronizar a quantificação dos medicamentos utilizados, permitindo comparações estatísticas do consumo dos medicamentos entre países distintos e dentro do mesmo país em diferentes locais e períodos de tempo (63) (64) (65). A DDD é a dose de manutenção média assumida por dia para um fármaco utilizado para a sua principal indicação em adultos (64). O consumo de medicamentos, tendo como medida a DDD, é expresso normalmente em DDD por 1000 habitantes e por dia (DHD), permitindo determinar aproximadamente a proporção da população que está a receber, por dia, o tratamento padrão de determinado fármaco (65) (66) .

Quando lançado em 2001 o projeto europeu de Vigilância do Consumo de Agentes Antimicrobianos (ESAC) para complementar a Sistema de Vigilância Europeu de Resistência Antimicrobiana (EARSS), a medida mais amplamente recomendada para analisar o consumo de antibióticos foi o número de doses diárias definidas (DDD). Verificou-se que existia uma correlação entre os valores de DHD e a incidência de resistência aos antimicrobianos, pois os países que apresentavam valores de DHD mais elevados eram os que demonstravam elevada incidência de resistência aos antibióticos (67).

Mais recentemente o grupo do projeto ESAC também propôs outras medidas para analisar o consumo de antibióticos, tais como o número de embalagens, número de receitas e o número de doente tratados (67). O método PHD, que corresponde ao número de embalagens por 1000 habitantes e por dia, proposto pelo grupo do projeto ESAC permite também analisar o consumo de antibióticos, pois o método DHD apresenta algumas limitações (68). Uma embalagem consiste numa caixa com um determinado número de unidades de medicamentos com uma substância ativa, numa determinada dose unitária sob uma forma farmacêutica (69).

O método de análise do consumo de antimicrobianos pelo número de embalagens por 1000 habitantes por dia (PHD) foi sugerido como medida de vigilância no futuro, de modo a ser realizada a combinação de diferentes medidas nos resultados (69).

Para uma análise mais profunda do consumo de antibióticos, o ideal será incluir informações mais detalhadas sobre DDD, como o número de embalagens, o número de receitas médicas e ainda o número de tratamentos (67) (69).

Neste contexto, o estudo apresentado reporta duas metodologias diferentes, nomeadamente DHD e PHD, de modo a permitir uma análise mais aprofundada do consumo de antibióticos em ambulatório.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo geral

Avaliar o consumo de antibióticos em ambulatório, em Portugal Continental no período de 2010 a 2011, de acordo com dados de vendas totais e dados referentes a vendas com prescrição.

2.2.2 Objetivos específicos

- a. Avaliação do consumo de antibióticos por regiões e distritos de Portugal recorrendo a duas bases de dados diferentes, mais concretamente uma base de dados referente às vendas totais de antibióticos fornecida pelo IMS e a outra base de dados referente às vendas com prescrição fornecida pelo INFARMED.
- b. Análise da evolução do consumo anual dos antibacterianos de uso sistémico por classes terapêuticas: Tetraciclinas (J01A), Penicilinas (J01C), Cefalosporinas (J01D), Sulfonamidas e Trimetoprim (J01E), Macrólidos (J01F), Quinolonas (J01M), Outras classes (J01).
- c. Comparação dos resultados obtidos em função das duas bases de dados utilizadas.

2.3 Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo observacional descritivo, em que foram utilizadas como fonte de informação duas bases de dados, nomeadamente uma base de dados da dispensa de antibióticos com prescrição em ambulatório fornecida pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, INFARMED, e uma base de dados das vendas dos grossistas fornecida pelo International Medical Statistics (IMS) Health, que se assume como estimativa do consumo total de antibióticos em Portugal.

A população abrangida neste estudo varia conforme as bases de dados utilizadas. No que respeita à base de dados da dispensa de antibióticos em ambulatório com prescrição foi utilizada a população utente do Sistema Nacional de Saúde, SNS, no ano de 2010 e 2011, que corresponde a uma percentagem superior a 80% da população total de Portugal Continental. Relativamente à base de dados das vendas dos grossistas a população utilizada foi a população total de Portugal Continental no ano de 2010 e 2011(70).

A classificação e agrupamento das moléculas são efetuados de acordo com os critérios do Sistema de Classificação ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) – INDEX 2014 (64). Os dados recolhidos correspondem a classe ATC J01. 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:

J01A – Tetraciclina (Tetraciclina);

J01C – Antibacterianos β -Lactâmicos, Penicilinas (Penicilinas);

J01D – Outros Antibacterianos β -Lactâmicos (Cefalosporinas);

J01E – Sulfonamidas e Trimetoprim (Sulfonamidas);

J01F – Macrólidos, Lincosamidas e Streptograminas (Macrólidos);

J01G – Antibacterianos Aminoglicosídeos (Aminoglicosídeos);

J01M – Antibacterianos quinolónicos (Quinolonas);

J01X – Outros antibacterianos (Outros)

O consumo de antibióticos é expresso em DHD e PHD 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 (69) (71). O valor da DDD para cada molécula terapêutica é o proposto pelo *European Drug Utilization Research Group* (DURG), apresentado no ATC Index 2014 (64).

Será calculado os valores de DHD e PHD para as duas bases de dados, sendo necessário utilizar as seguintes fórmulas:

$$\text{Total de DDD Consumidas} = \text{N}^{\circ} \text{ de unidades consumidas} \times \frac{\text{Peso de cada unidade}}{\text{DDD}}$$

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

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

A análise estatística dos resultados foi realizada com a utilização do software *Microsoft Office Excel* 2007.

2.4 Resultados

2.4.1 Evolução anual do consumo total de antibióticos

A tabela 3 e 4 e as figuras 10, 11, 12 e 13 representam o consumo total em ambulatório em Portugal Continental e por distritos entre 2010 e 2011, sendo que a tabela 3 e as figuras 10 e 11 são referentes às vendas de antibióticos com prescrição e a tabela 4 e as figuras 12 e 13 correspondem às vendas totais dos grossistas às farmácias.

Relativamente à venda de antibióticos com prescrição, verificou-se que entre 2010 e 2011 o consumo de antibióticos variou entre 22,01 DHD e 22,51 DHD, e entre 2,51 PHD e 2,53 PHD, o que corresponde a um acréscimo de 2,23% e de 0,65%, respetivamente. O distrito de Leiria apresentou o maior consumo de antibióticos em DHD, assumindo o valor de 23,71 DHD (2010) e de 24,59 DHD (2011). Aveiro foi o distrito onde o consumo em PHD apresentou valores mais elevados, mais precisamente 2,65 PHD (2010) e 2,70 PHD (2011). Apesar do acréscimo referido na globalidade do país, houve cinco distritos que apresentaram

um decréscimo, nomeadamente Portalegre, Braga, Porto, Viana do Castelo e Vila Real. O distrito de Guarda apresentou o maior acréscimo de consumo de antibióticos, correspondendo a um aumento de 7,89% (DHD) e de 7,22% (PHD).

Quanto às vendas totais verificou-se um decréscimo no consumo de antibióticos entre 2010 e 2011, correspondendo a uma diminuição de 21,12 DHD para 20,17 DHD (4,69%) e de 2,33 PHD para 2,27 PHD (3,02%). O distrito de Lisboa apresentou o maior consumo de antibióticos na ordem dos 23,84 DHD e 2,53 PHD em 2010 e dos 22,12 DHD e 2,40 PHD em 2011. O distrito de Beja apresentou o maior decréscimo das vendas totais, mais concretamente uma diminuição de 20,59 DHD para 18,77 DHD e de 2,25 PHD para 2,12 PHD, que corresponde a um decréscimo de 9,69% e de 6,29% respetivamente.

Tabela 3 - Consumo de antibióticos com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório por distrito (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Beja	21,94	2,44	22,26	2,45	1,43	0,31
Évora	21,15	2,34	21,82	2,42	3,09	3,47
Portalegre	22,66	2,63	22,26	2,56	-1,79	-2,80
Faro	21,90	2,47	22,10	2,44	0,89	-1,00
Aveiro	22,80	2,65	23,64	2,70	3,55	1,84
C. Branco	18,75	2,07	19,59	2,11	4,27	1,89
Coimbra	22,73	2,42	24,32	2,57	6,56	5,96
Guarda	20,06	2,33	21,78	2,51	7,89	7,22
Leiria	23,71	2,58	24,59	2,63	3,58	1,93
Viseu	21,14	2,43	22,37	2,53	5,49	4,04
Lisboa	23,39	2,54	24,29	2,59	3,69	1,81
Santarém	21,63	2,46	22,69	2,55	4,67	3,64
Setúbal	20,46	2,28	21,74	2,39	5,89	4,39
Braga	20,86	2,57	20,34	2,47	-2,52	-4,00
Bragança	19,96	2,42	20,31	2,45	1,74	0,97
Porto	22,08	2,64	21,62	2,56	-2,13	-3,50
V. Castelo	20,50	2,49	20,00	2,42	-2,51	-3,14
Vila Real	20,36	2,31	20,08	2,28	-1,42	-1,41
Continente	22,01	2,51	22,51	2,53	2,23	0,65

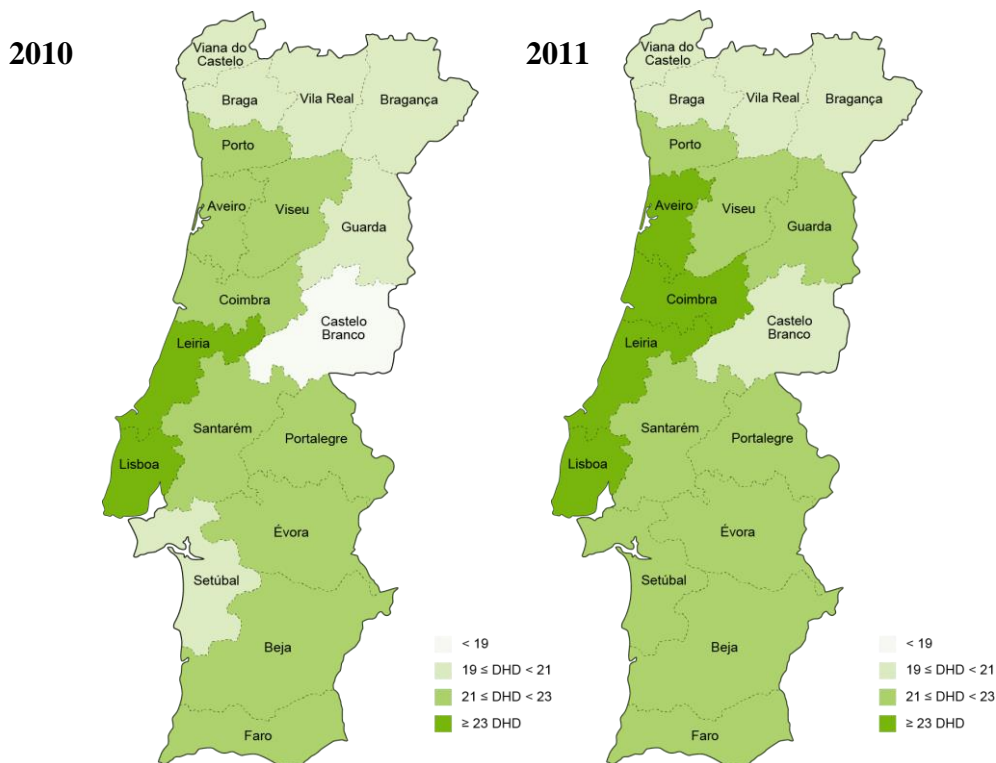


Figura 10 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (DHD) em ambulatório por distrito em 2010 e 2011.

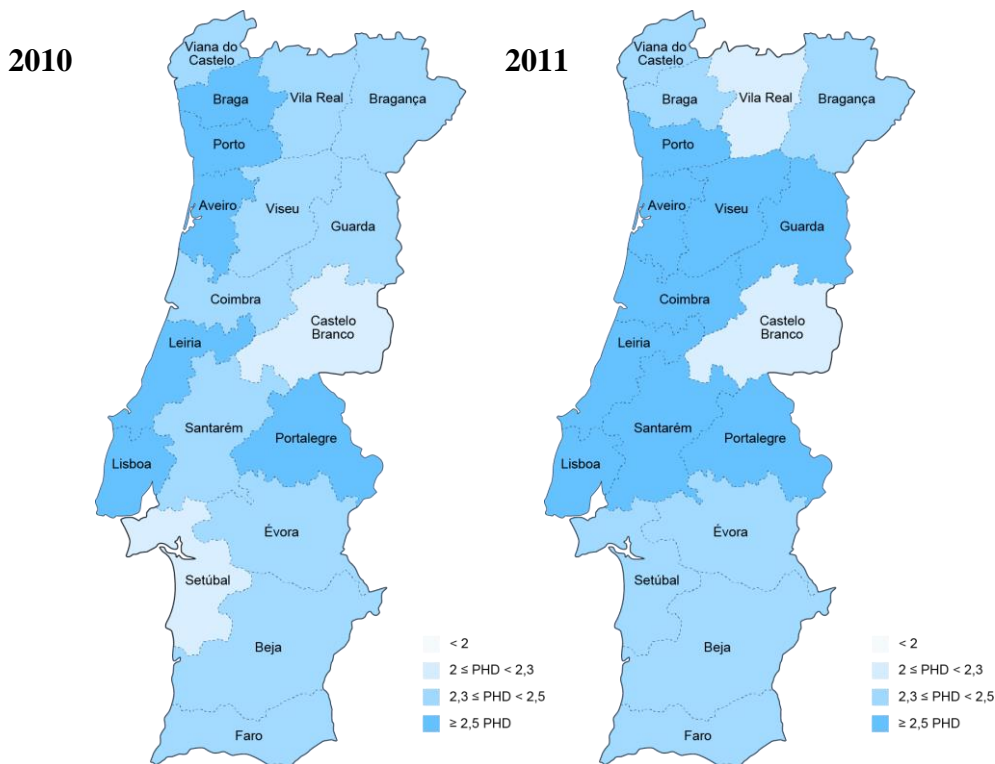


Figura 11 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (PHD) em ambulatório por distrito em 2010 e 2011.

Tabela 4 - Vendas totais de antibióticos (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias por distrito (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Beja	20,59	2,25	18,77	2,12	-9,69	-6,29
Évora	21,05	2,26	19,60	2,19	-7,43	-3,51
Portalegre	20,64	2,32	19,19	2,19	-7,53	-5,54
Faro	21,81	2,39	20,71	2,32	-5,34	-2,97
Aveiro	20,79	2,35	20,77	2,36	-0,13	0,36
C. Branco	17,24	1,88	16,97	1,85	-1,62	-1,69
Coimbra	21,40	2,24	20,36	2,18	-5,09	-2,97
Guarda	19,19	2,14	18,21	2,07	-5,38	-3,45
Leiria	21,15	2,24	20,11	2,15	-5,18	-3,93
Viseu	19,66	2,18	18,88	2,11	-4,11	-3,25
Lisboa	23,84	2,53	22,12	2,40	-7,76	-5,45
Santarém	21,37	2,36	20,23	2,28	-5,61	-3,57
Setúbal	21,13	2,29	20,08	2,20	-5,23	-4,26
Braga	18,30	2,17	18,03	2,16	-1,51	-0,54
Bragança	20,12	2,35	19,74	2,35	-1,90	-0,35
Porto	20,39	2,36	19,83	2,32	-2,83	-1,42
V. Castelo	18,36	2,14	17,80	2,10	-3,14	-2,17
Vila Real	20,48	2,28	19,63	2,22	-4,35	-2,87
Continente	21,12	2,33	20,17	2,27	-4,69	-3,02

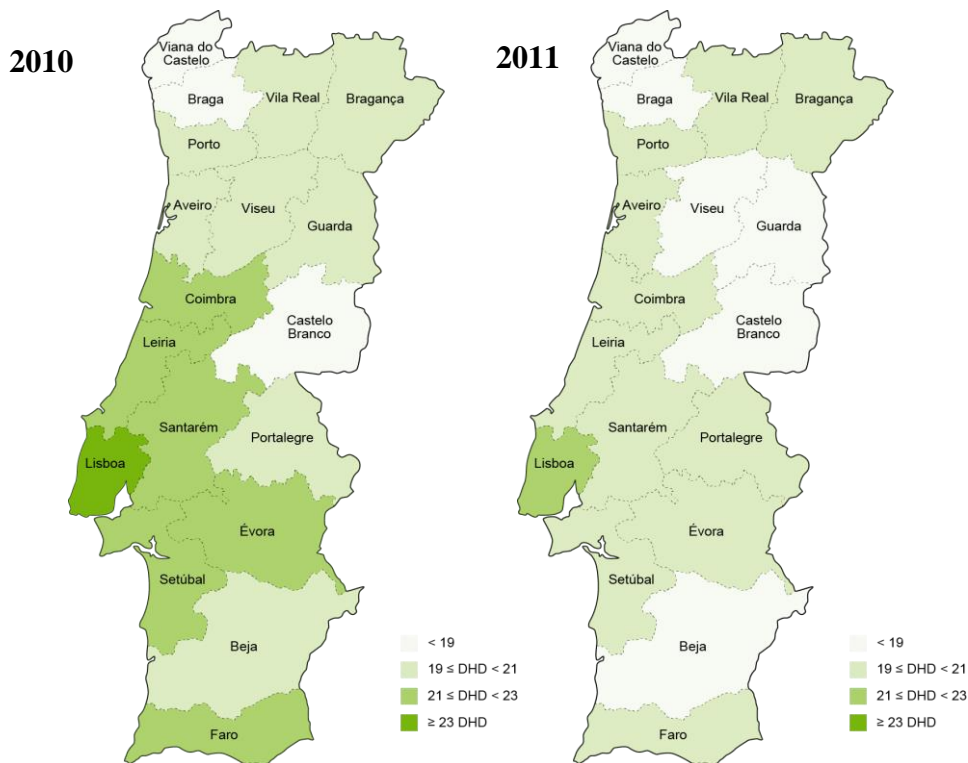


Figura 12 - Mapa de Portugal Continental com as vendas totais (DHD) dos grossistas às farmácias por distrito em 2010 e 2011.

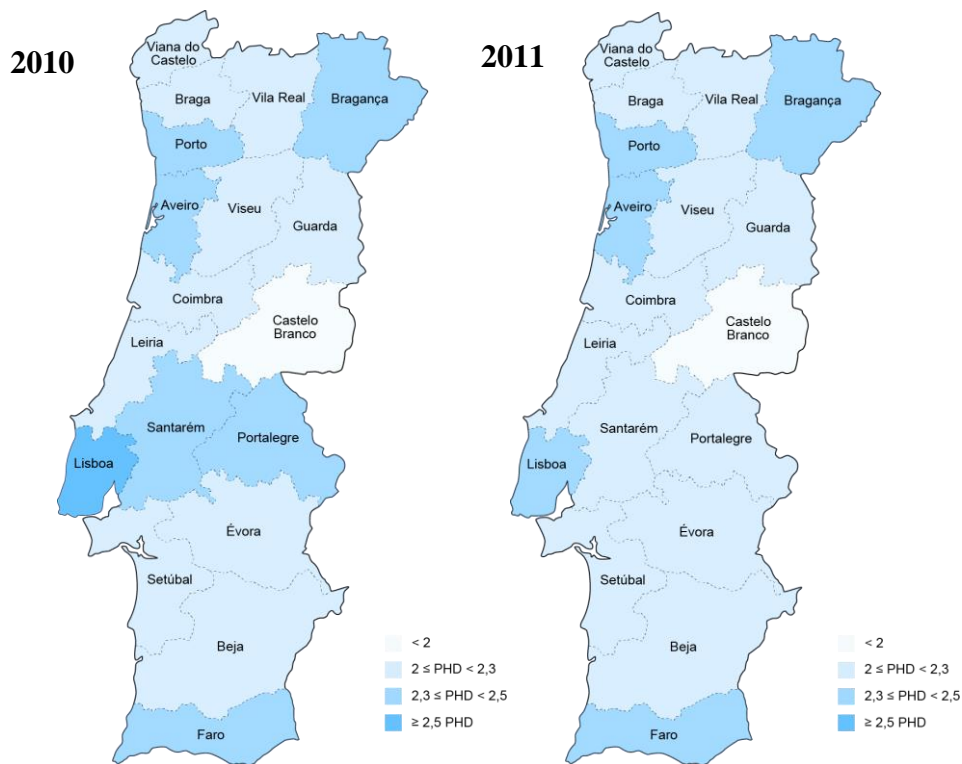


Figura 13 - Mapa de Portugal Continental com as vendas totais (PHD) dos grossistas às farmácias por distrito em 2010 e 2011.

2.4.2 Evolução anual do consumo total de antibióticos por região de saúde

As tabelas 5 e 6 e as figuras 14, 15, 16 e 17 apresentam a evolução do consumo de antibióticos com prescrição médica e das vendas totais nas diferentes regiões de saúde.

Ao analisar a tabela 5 e as figuras 14 e 15 verifica-se um decréscimo na região Norte (10,26% DHD e 3,28% PHD), enquanto o maior acréscimo se verifica na região Centro (4,74% DHD e 3,26% PHD).

Os distritos de Braga, Porto, Viana do Castelo e Vila Real, como analisado anteriormente, foram dos distritos que apresentaram uma diminuição do consumo de antibióticos em ambulatório. Estes distritos pertencem à região Norte, que foi a única região de saúde que apresentou um decréscimo no consumo.

Tabela 5 - Consumo de antibióticos com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	21,82	2,45	22,09	2,47	1,22	0,69
Algarve	21,90	2,47	22,10	2,44	0,89	-1,00
Centro	22,18	2,49	23,28	2,57	4,74	3,26
Lisboa e Vale do Tejo	22,45	2,47	23,48	2,54	4,36	2,67
Norte	23,17	2,58	21,01	2,50	-10,26	-3,28
Continente	22,01	2,51	22,51	2,53	2,23	0,65

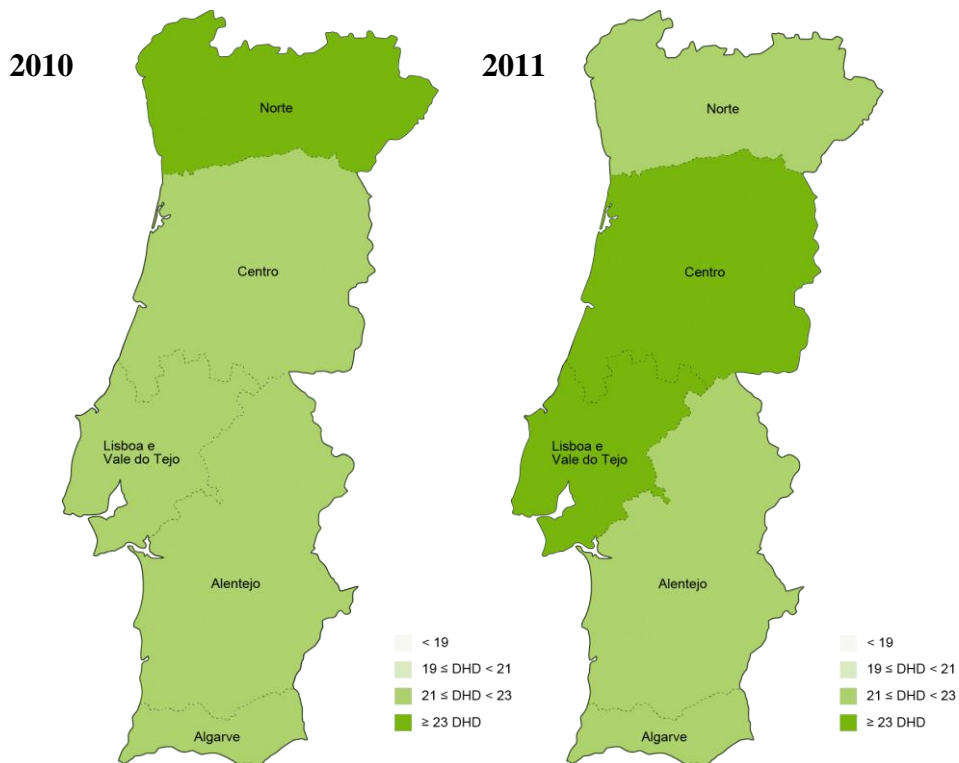


Figura 14 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (DHD) em ambulatório por região de saúde em 2010 e 2011.

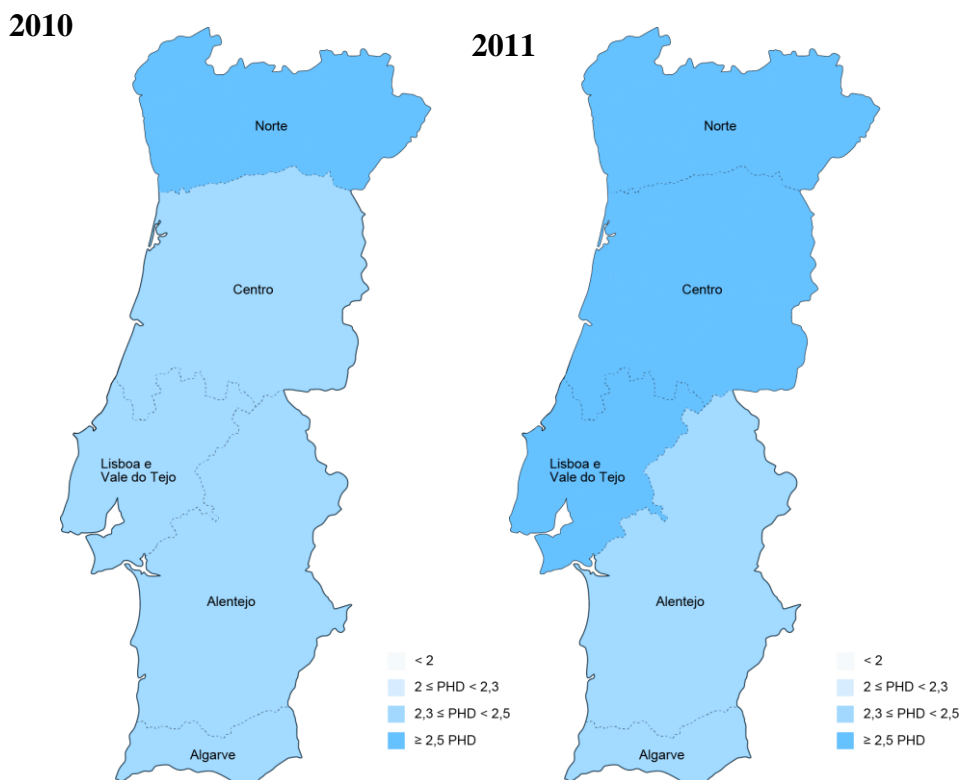


Figura 15 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos com prescrição (PHD) em ambulatório por região de saúde em 2010 e 2011.

No que respeita às vendas totais dos grossistas às farmácias, tabela 6 e figuras 16 e 17, verifica-se que houve um decréscimo em todas as regiões de saúde, tendo sido a região do Alentejo a que comportou um maior decréscimo de vendas, correspondendo a uma diminuição de 8,41% (DHD) e de 5,01% (PHD). A região de Lisboa e Vale do Tejo apresenta um maior número de vendas de antibióticos por 1000 habitantes, mais precisamente 22,87 DHD e 2,45 PHD em 2010 e 21,39 DHD e 2,33 PHD em 2011.

Tabela 6 - Vendas totais de antibióticos (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	20,82	2,27	19,20	2,16	-8,41	-5,01
Algarve	21,81	2,39	20,71	2,32	-5,34	-2,97
Centro	20,39	2,23	19,77	2,18	-3,12	-2,03
Lisboa e Vale do Tejo	22,87	2,45	21,39	2,33	-6,93	-4,95
Norte	19,69	2,29	19,19	2,26	-2,59	-1,30
Continente	21,12	2,33	20,17	2,27	-4,70	-3,02

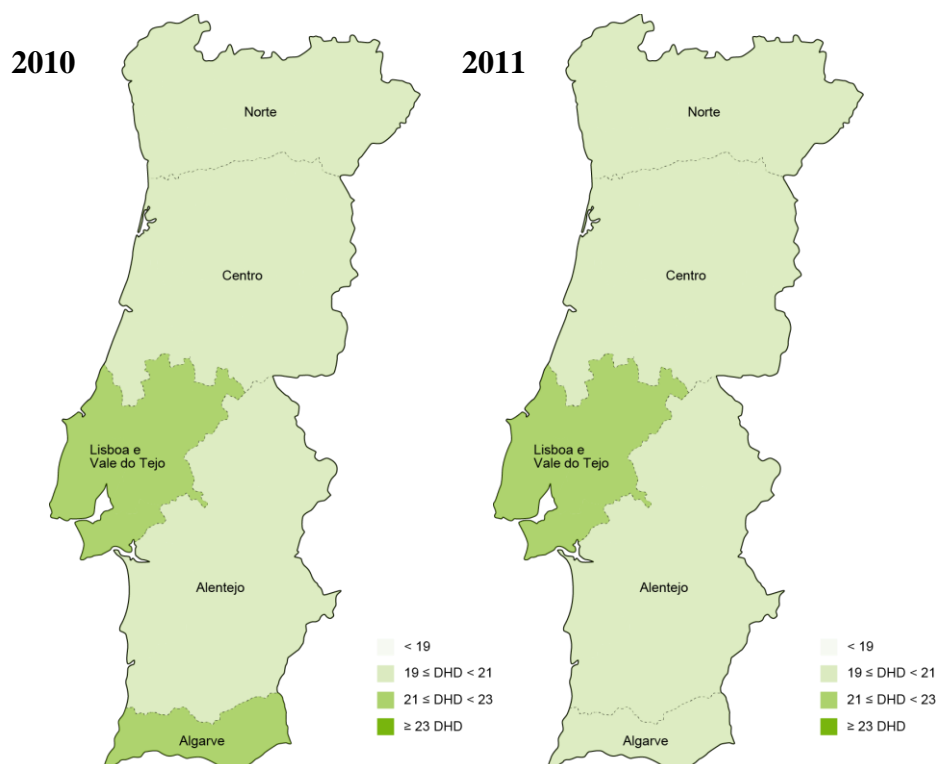


Figura 16 - Mapa de Portugal Continental com vendas totais de antibióticos (DHD) dos grossistas às farmácias por região de saúde em 2010 e 2011.

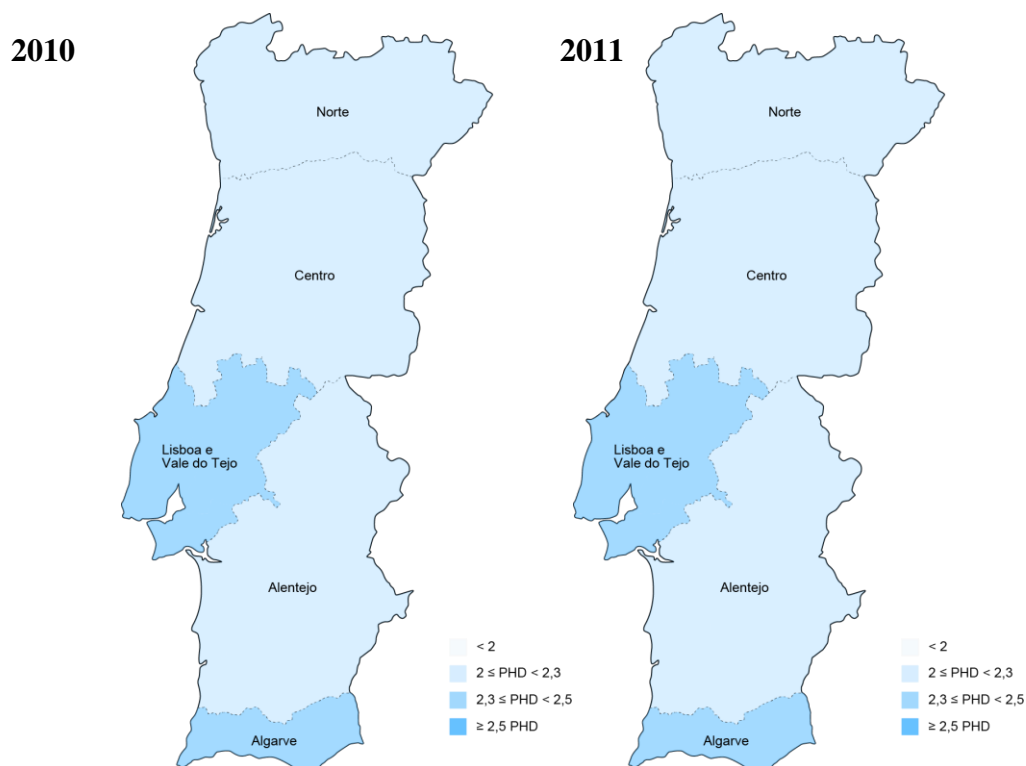


Figura 17 - Mapa de Portugal Continental com as vendas totais (PHD) dos grossistas às farmácias por região de saúde em 2010 e 2011.

2.4.3 Evolução anual do consumo de antibióticos por classe

As tabelas 7 e 8 apresentam a evolução do uso de antibióticos por classe, abrangendo as principais seis classes: tetraciclina (J01A), penicilinas (J01C), cefalosporinas (J01D), macrólidos, lincosamidas e streptograminas (J01F) e outros (J01G, J01X).

A análise da tabela 7 referente ao consumo de antibióticos com prescrição, permite verificar que a classe de antibióticos mais consumida é das penicilinas. Permite ainda constatar que houve uma diminuição no consumo de cefalosporinas (4,92% DHD e 9,54% PHD) e quinolonas (5,21% DHD e 1,58% PHD). Em contrapartida houve um aumento no consumo de tetraciclina (6,66% DHD e 2,86% PHD).

Tabela 7 - Vendas totais de antibióticos com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório por classe (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Tetraciclínas J01A	0,72	0,051	0,77	0,052	6,66	2,86
Penicilinas J01C	12,09	1,13	12,64	1,17	4,39	3,14
Cefalosporinas J01D	1,82	0,27	1,73	0,24	-4,92	-9,54
Sulfonamidas J01E	0,0014	0,0806	0,0028	0,0794	49,14	-1,59
Macrólidos J01F	3,42	0,49	3,50	0,52	2,40	4,28
Quinolonas J01M	2,98	0,36	2,83	0,35	-5,21	-5,06
Outros (J01G, J01X)	0,99	0,12	1,03	0,12	3,71	-1,58
Total J01	22,01	2,51	22,51	2,53	2,23	0,65

Relativamente às vendas totais, verificar-se-á através da análise da tabela 8 que a classe de antibióticos que apresentou maiores vendas dos grossistas às farmácias foi a das penicilinas, apresentando os valores de 12,25 DHD e 1,16 PHD em 2010, e 12,33 DHD e 1,14 PHD em 2011. O consumo de cefalosporinas apresentou um decréscimo de 13,80% DHD e 18,18%, PHD. A tendência evolutiva das vendas totais dos grossistas às farmácias destas duas classes de antibióticos é igual à do consumo por prescrição, pois ambas apresentaram um decréscimo tanto nas vendas totais como no consumo por prescrição.

Tabela 8 - Vendas totais de antibióticos (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias por classe (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Tetraciclínas J01A	0,66	0,04	0,67	0,04	2,35	2,56
Penicilinas J01C	12,25	1,16	12,33	1,14	0,68	-1,13
Cefalosporinas J01D	1,88	0,27	1,65	0,23	-13,80	-18,18
Macrólidos J01F	3,42	0,49	3,44	0,51	0,54	2,73
Quinolonas J01M	2,86	0,35	2,70	0,33	-5,85	-5,83
Outros (J01G, J01X)	0,058	0,03	0,051	0,02	-14,09	-61,38
Total J01	21,12	2,33	20,17	2,27	-4,70	-3,02

2.4.4 Evolução anual do consumo dos principais grupos de antibióticos

2.4.4.1 Tetraciclina

As tabelas 9, 10, 11 e 12 permitem verificar que o consumo de tetraciclina em Portugal Continental aumentou, sendo a doxiciclina a subclasse que apresenta uma maior percentagem de consumo quer em DHD quer em PHD. A região do Algarve apresenta um maior decréscimo na prescrição de tetraciclina (4,76% DHD e 9,80% PHD), sendo que em contrapartida a região do Centro apresenta um maior aumento de prescrições (11,65% DHD e 7,82% PHD). Relativamente às vendas totais (tabela 12), verifica-se que a região do Algarve é a que apresenta maiores vendas, mas por sua vez é também a que apresenta um maior decréscimo (6,13% DHD e 5,89% PHD).

Tabela 9 - Consumo de tetraciclina com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Doxiciclina (J01AA02)	0,460	0,0286	0,496	0,0309	7,39	7,58
Minociclina (J01AA08)	0,255	0,0219	0,270	0,0211	5,32	-4,07
Total de tetraciclina (J01A)	0,715	0,0505	0,766	0,0520	6,66	2,86

Tabela 10 - Vendas totais de tetraciclina (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Doxiciclina (J01AA02)	0,658	0,0412	0,674	0,0423	2,35	2,56
Total de tetraciclina (J01A)	0,658	0,0412	0,674	0,0423	2,35	2,56

Tabela 11 - Consumo de tetraciclinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	0,659	0,0465	0,709	0,0498	7,08	6,60
Algarve	0,657	0,0455	0,627	0,0414	-4,76	-9,80
Centro	0,692	0,0497	0,783	0,0539	11,65	7,82
Lisboa e Vale do Tejo	0,727	0,0500	0,794	0,0527	8,40	5,17
Norte	0,735	0,0528	0,751	0,0516	2,23	-2,46
Continente	0,715	0,0505	0,766	0,0520	6,66	2,86

Tabela 12 - Vendas totais de tetraciclinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	0,82	0,0515	0,80	0,0501	-3,02	-2,75
Algarve	1,02	0,0638	0,96	0,0602	-6,13	-5,89
Centro	0,53	0,0335	0,56	0,0351	4,61	4,67
Lisboa e Vale do Tejo	0,81	0,0507	0,82	0,0515	1,22	1,59
Norte	0,51	0,0320	0,54	0,0339	5,65	5,68
Continente	0,658	0,0412	0,674	0,0423	2,35	2,56

2.4.4.2 Penicilinas

Nas tabelas 13 e 14 podemos verificar que as subclasses de penicilinas mais consumidas em 2010 e 2011 foram as combinações de penicilinas, incluindo inibidores de beta-lactamases (J01CR), e as penicilinas de largo espectro (J01CA). As duas moléculas mais consumidas foram a amoxicilina (J01CA04) e a amoxicilina com ácido clavulâmico (J01CR02). As penicilinas sensíveis às β -lactamases (J01CE) foram as que apresentaram o menor consumo.

Entre 2010 e 2011 verificou-se um acréscimo no consumo por prescrição deste grupo de antibióticos, J01C, pelos dois métodos de análise. No entanto, as penicilinas resistentes às β -lactamases (J01CF) apresentaram um decréscimo do seu consumo por prescrição (4,38% DHD e 10,70% PHD), como se verifica na tabela 13. Relativamente às vendas totais dos

grossistas, verificou-se um aumento das vendas pelo método de análise em DHD (0,68% DHD) e um decréscimo pelo método de análise em PHD (1,13% PHD), como se pode verificar na tabela 14. As penicilinas resistentes às β -lactamases (J01CF) e as penicilinas de largo espectro (J01CA) foram as duas subclasses de penicilinas que apresentaram um decréscimo de vendas totais dos grossistas às farmácias (4,44% DHD e 4,08% PHD; 14,56% DHD e 22,79% PHD, respetivamente)

Tabela 13 - Consumo de penicilinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Penicilinas de Largo Espectro (J01CA)	2,33	0,198	2,35	0,200	0,73	1,36
Penicilinas sensíveis às β-lactamases (J01CE)	0,0157	0,083	0,0162	0,086	2,98	3,56
Penicilinas resistentes às β-lactamases (J01CF)	0,542	0,098	0,519	0,089	-4,38	-10,70
Combinação de penicilinas incluindo inibidores β-lactamases (J01CR)	9,20	0,755	9,76	0,795	5,73	5,09
Total Penicilinas	12,09	1,13	12,64	1,17	4,39	3,14

Tabela 14 - Consumo total de penicilinas (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Penicilinas de Largo Espectro (J01CA)	2,65	0,225	2,54	0,216	-4,44	-4,08
Penicilinas sensíveis às β-lactamases (J01CE)	0,0099	0,0746	0,01	0,0747	0,26	0,13
Penicilinas resistentes às β-lactamases (J01CF)	0,564	0,102	0,49	0,0830	-14,56	-22,79
Combinação de penicilinas incluindo inibidores β-lactamases (J01CR)	9,02	0,754	9,29	0,769	2,89	1,92
Total Penicilinas	12,25	1,16	12,33	1,14	0,68	-1,13

Relativamente ao consumo de penicilinas em ambulatório, por região de saúde, pode verificar-se que a região de Lisboa e Vale do Tejo é a que apresenta maior consumo com

prescrição e também o maior número de vendas de grossistas. Embora o consumo de penicilinas com prescrição em ambulatório na região de Lisboa e Vale do Tejo tenha aumentado entre 2010 e 2011 (5,28% DHD e 3,88% PHD) as vendas dos grossistas diminuíram (2,21 % DHD e 4,27% PHD), tendo sido a região com maior decréscimo de consumo total de penicilinas (tabela 16). Todas as regiões de saúde apresentam um aumento de prescrições de penicilinas (tabela 15), sendo a região do Centro a que apresenta um maior aumento, 7,13% DHD.

Tabela 15 - Consumo de penicilinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	11,56	1,07	12,14	1,12	4,79	4,50
Algarve	11,63	1,09	12,18	1,12	4,53	3,25
Centro	11,35	1,03	12,22	1,09	7,13	5,56
Lisboa e Vale do Tejo	12,60	1,16	13,30	1,21	5,28	3,88
Norte	12,20	1,19	12,36	1,20	1,30	0,56
Continente	12,09	1,13	12,64	1,17	4,39	3,14

Tabela 16 - Vendas totais de penicilinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	11,47	1,09	11,40	1,07	-0,63	-1,63
Algarve	11,97	1,14	12,19	1,13	1,81	-0,82
Centro	11,20	1,03	11,48	1,03	2,38	0,04
Lisboa e Vale do Tejo	13,46	1,25	13,17	1,20	-2,21	-4,27
Norte	11,82	1,15	12,18	1,17	2,91	1,62
Continente	12,25	1,16	12,33	1,14	0,68	-1,13

2.4.4.3 Cefalosporinas

As tabelas 17 e 18 apresentam o consumo com prescrição e as vendas totais de cefalosporinas por subclasse terapêutica em Portugal Continental, respetivamente, pelos dois métodos de análise (DHD e PHD). As cefalosporinas de 2ª geração (J01DC) foram as que apresentaram um maior consumo e maiores vendas totais. No entanto, o consumo total de cefalosporinas sofreu um decréscimo, tendo-se verificado uma diminuição do consumo de todas as subclasses de cefalosporinas, sendo as cefalosporinas de 1ª geração as que apresentaram um maior decréscimo. A mesma tendência evolutiva verificou-se nas vendas totais dos grossistas às farmácias.

Tabela 17 - Consumo de cefalosporinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Cefalosporinas 1ª geração (J01DB)	0,397	0,0573	0,363	0,0514	-9,48	-11,58
Cefalosporinas 2ª geração (J01DC)	1,05	0,0914	1,02	0,0821	-2,92	-11,32
Cefalosporinas 3ª geração (J01DD)	0,366	0,114	0,346	0,108	-5,93	-5,98
Total Cefalosporinas	1,82	0,267	1,73	0,243	-4,92	-9,54

Tabela 18 - Vendas totais de cefalosporinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Cefalosporinas 1ª geração (J01DB)	0,395	0,0571	0,343	0,0477	-15,14	-19,59
Cefalosporinas 2ª geração (J01DC)	1,112	0,097	0,981	0,0792	-13,32	-22,43
Cefalosporinas 3ª geração (J01DD)	0,373	0,111	0,328	0,0982	-13,74	-12,68
Total Cefalosporinas	1,88	0,269	1,65	0,227	-13,80	-18,18

A variação do consumo de cefalosporinas nas regiões de saúde apresenta-se nas tabelas 19 e 20, referentes às prescrições e às vendas totais dos grossistas em cada região, respetivamente. A análise do consumo de cefalosporinas com prescrição (tabela 19) permite verificar que todas as regiões de saúde apresentaram um decréscimo, embora a região de Lisboa e Vale do Tejo apresente segundo a metodologia de análise em DHD um ligeiro aumento de 0,58%.

Tabela 19 - Consumo de cefalosporinas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	1,87	0,268	1,65	0,237	-13,63	-13,04
Algarve	2,35	0,313	2,01	0,258	-16,72	-21,01
Centro	2,31	0,312	2,27	0,294	-1,78	-6,07
Lisboa e Vale do Tejo	1,83	0,224	1,84	0,213	0,58	-4,93
Norte	1,35	0,274	1,19	0,238	-14,30	-14,91
Continente	1,82	0,267	1,73	0,243	-4,92	-9,54

Relativamente às vendas totais de cefalosporinas (tabela 20), a região do Algarve e do Centro foram as que apresentaram maiores valores, o que já se tinha verificado anteriormente no consumo com prescrição. A região do Alentejo foi a que evidenciou um maior decréscimo de vendas totais (27,26% DHD e 30,58% PHD).

Tabela 20 - Vendas totais de cefalosporinas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	1,95	0,277	1,54	0,212	-27,26	-30,58
Algarve	2,33	0,308	1,98	0,248	-18,05	-24,36
Centro	2,31	0,306	2,08	0,265	-11,22	-15,72
Lisboa e Vale do Tejo	1,98	0,243	1,77	0,205	-11,78	-18,43
Norte	1,38	0,263	1,19	0,223	-16,49	-17,96
Continente	1,88	0,269	1,65	0,227	-13,80	-18,18

2.4.4.4 Macrólidos, lincosamidas e streptograminas

Nas tabelas 21 e 22 podemos analisar as tendências evolutivas das prescrições e das vendas totais de macrólidos, lincosamidas e streptograminas, respetivamente.

A Claritromicina (J01FA09) e a Azitromicina (J01FA10) são as duas subclasses que apresentaram maior consumo com prescrição e maior volume de vendas totais em 2010 e 2011. O consumo Telitromicina (J01FA15) com prescrição é reduzido, tendo-se verificado entre 2010 e 2011 uma relevante redução. O consumo de Eritromicina (J01FA01) e Espiramicina (J01FA02) sofreu também um decréscimo, enquanto o consumo de Roxitromicina (J01FA06) sofreu um aumento de 14,17% DHD e 14,17%PHD.

A tendência evolutiva das vendas totais é semelhante à do consumo com prescrição.

Tabela 21 - Consumo de macrólidos, lincosamidas e streptograminas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Eritromicina (J01FA01)	0,059	0,012	0,052	0,010	-14,46	-15,63
Espiramicina (J01FA02)	0,047	0,018	0,041	0,015	-13,60	-13,59
Roxitromicina (J01FA06)	0,042	0,0026	0,049	0,0030	14,17	14,17
Claritromicina (J01FA09)	1,83	0,154	1,85	0,162	0,79	4,99
Azitromicina (J01FA10)	1,40	0,291	1,48	0,309	5,65	5,92
Telitromicina (J01FA15)	0,0055	0,00111	0,0045	0,00091	-21,69	-21,69
Total (J01FA)	3,38	0,48	3,47	0,50	2,62	4,57
Total (J01F)	3,41	0,49	3,50	0,52	2,56	4,28

Tabela 22 - Vendas totais de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Eritromicina (J01FA01)	0,126	0,0124	0,113	0,0114	-11,44	-8,45
Espiramicina (J01FA02)	0,043	0,0235	0,037	0,0205	-14,72	-14,72
Roxitromicina (J01FA06)	0,039	0,0024	0,046	0,0029	15,58	15,58
Claritromicina (J01FA09)	1,84	0,156	1,80	0,158	-2,52	1,40
Azitromicina (J01FA10)	1,32	0,277	1,40	0,294	5,72	5,91
Telitromicina (J01FA15)	0,0062	0,0012	0,0047	0,0009	-32,09	-32,09
Total (J01FA)	3,38	0,47	3,40	0,49	0,64	3,23
Total (J01F)	3,42	0,49	3,44	0,51	0,54	2,73

A variação do consumo de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (J01F) em ambulatório por região de saúde entre 2010 e 2011 apresenta-se nas tabelas 23 e 24. A região de saúde do Algarve apresenta o maior aumento, quer a nível do consumo com prescrição (7,73% DHD e 7,84% PHD) quer a nível das vendas totais dos grossistas às farmácias (9,25% DHD e 6,13% PHD). Para além da tendência global do continente ser o aumento do consumo, a região de saúde do Norte apresenta uma diminuição de prescrições (2,73% DHD e 0,27% PHD). Verifica-se também um acréscimo global no consumo de macrólidos quando considerados os dados das vendas (tabela 24).

Tabela 23 - Consumo de macrólidos, lincosamidas e streptograminas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	3,27	0,445	3,47	0,480	5,66	7,30
Algarve	3,13	0,446	3,39	0,484	7,73	7,84
Centro	3,61	0,513	3,73	0,549	3,23	6,47
Lisboa e Vale do Tejo	3,40	0,489	3,60	0,521	5,59	6,09
Norte	3,35	0,501	3,26	0,500	-2,73	-0,27
Continente	3,41	0,49	3,50	0,52	2,56	4,28

Tabela 24 - Consumo total de macrólidos, lincosamidas e streptograminas (DHD e PHD) em ambulatório em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	3,25	0,445	3,27	0,461	3,70	3,42
Algarve	3,28	0,472	3,50	0,507	9,25	6,13
Centro	3,47	0,489	3,44	0,504	-0,79	2,96
Lisboa e Vale do Tejo	3,600	0,515	3,596	0,520	-0,10	1,01
Norte	3,22	0,482	3,27	0,502	1,47	3,83
Continente	3,42	0,49	3,44	0,51	0,54	2,73

2.4.4.5 Quinolonas

As tabelas 25 e 26 apresentam a evolução do consumo com prescrição e das vendas totais dos grossitas de quinolonas e das suas subclasses em Portugal Continental entre 2010 e 2011, respetivamente. O consumo de quinolonas sofreu um decréscimo, tendo sido a Ciprofloxacina (J01MA02) a quinolona mais consumida. Relativamente ao consumo com prescrição, a Ofloxacina (J01MA01) foi a que apresentou um maior decréscimo no seu consumo (13,97% DHD e 14,32% PHD) e a Levofloxacina (J01MA12) foi a única quinolona que apresentou um aumento. Ao analisar o estudo de Ramalinho *et al* (42) verifica-se que comparativamente ao ano de 2009 o consumo de Ofloxacina (J01MA01), Ciprofloxacina (J01MA02), Norfloxacina (J01MA06), Levofloxacina (J01MA12) e Moxifloxacina (J01MA14) diminuiu.

Os dados das vendas totais (tabela 26), apresentam a mesma tendência evolutiva que os do consumo com prescrição.

Tabela 25 - Consumo de quinolonas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Ofloxacina (J01MA01)	0,081	0,010	0,071	0,009	-13,97	-14,32
Ciprofloxacina (J01MA02)	1,759	0,216	1,667	0,204	-5,49	-5,77
Norfloxacina (J01MA06)	0,208	0,028	0,200	0,027	-3,86	-3,41
Levofloxacina (J01MA12)	0,426	0,050	0,435	0,052	2,07	3,40
Moxifloxacina (J01MA14)	0,162	0,026	0,153	0,024	-5,60	-5,99
Prulifloxacina (J01MA17)	0,343	0,034	0,304	0,030	-12,74	-12,74
Total (J01M)	2,98	0,364	2,83	0,347	-5,21	-5,06

Tabela 26 - Vendas totais de quinolonas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Ofloxacina (J01MA01)	0,096	0,012	0,079	0,010	-21,26	-21,42
Ciprofloxacina (J01MA02)	1,578	0,195	1,516	0,186	-4,12	-4,61
Norfloxacina (J01MA06)	0,255	0,034	0,232	0,031	-9,91	-9,46
Levofloxacina (J01MA12)	0,439	0,052	0,443	0,053	0,94	2,33
Moxifloxacina (J01MA14)	0,160	0,025	0,145	0,023	-10,65	-11,15
Prulifloxacina (J01MA17)	0,330	0,033	0,285	0,029	-15,61	-15,43
Total (J01M)	2,86	0,350	2,70	0,331	-5,85	-5,83

As tabelas 27 e 28 representam a tendência evolutiva do consumo de quinolonas em DHD e PHD em cada região de saúde entre 2010 e 2011. Verifica-se que em todas as regiões de saúde há um decréscimo no consumo com prescrição e das vendas totais de quinolonas. A região do Norte foi a que apresentou um maior decréscimo no consumo com prescrição (12,78% DHD e 12,01% PHD), sendo a região do Alentejo a que apresenta um maior consumo, embora entre 2010 e 2011 tenha diminuído.

Quanto às vendas totais, verificou-se também uma diminuição em todas as regiões de saúde, sendo a região do Alentejo a que apresentou um maior decréscimo (9,64% DHD e 9,46% PHD).

Tabela 27 - Consumo de quinolonas com prescrição (DHD e PHD) em ambulatório pela população em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	3,55	0,423	3,18	0,382	-11,62	-10,81
Algarve	3,41	0,411	3,12	0,371	-9,13	-10,57
Centro	2,98	0,364	2,96	0,362	-0,92	-0,57
Lisboa e Vale do Tejo	2,94	0,357	2,91	0,354	-0,74	-1,01
Norte	2,89	0,357	2,57	0,319	-12,78	-12,01
Continente	2,98	0,36	2,83	0,35	-5,21	-5,06

Tabela 28 - Vendas totais de quinolonas (DHD e PHD) dos grossistas às farmácias em cada região de saúde (2010-2011).

	2010		2011		VAR %	
	DHD	PHD	DHD	PHD	DHD	PHD
Alentejo	3,21	0,39	2,93	0,35	-9,64	-9,46
Algarve	3,15	0,38	2,99	0,36	-5,41	-6,14
Centro	2,81	0,34	2,72	0,33	-3,14	-3,10
Lisboa e Vale do Tejo	2,96	0,36	2,80	0,34	-5,79	-6,19
Norte	2,69	0,33	2,50	0,31	-7,52	-6,91
Continente	2,86	0,35	2,70	0,33	-5,85	-5,83

2.2 Discussão

A análise do consumo de antibióticos em ambulatório, com prescrição médica e das vendas totais dos grossistas às farmácias em Portugal Continental entre 2010 e 2011 mostra que embora as vendas totais de antibióticos dos grossistas às farmácias tenham diminuído 4,69% DHD e 3,02% PHD o consumo por prescrição médica aumentou 2,23% DHD e 0,65% PHD.

A evolução do consumo de antibióticos com prescrição neste período de análise mostra uma tendência evolutiva contrária à que foi apresentada no estudo levado a cabo por Ramalhinho *et al* (43). No entanto, não podemos deixar de salientar o período de tempo reduzido sob o qual incide o nosso estudo, pelo que qualquer comparação deve ter presente esse facto.

Ao analisar o consumo por distrito, verificou-se que o distrito de Leiria foi o que apresentou maior consumo de antibióticos com prescrição em 2010 e 2011, tendo ainda apresentado um aumento neste período de análise de 3,58% DHD e 1,93% PHD. É de referir que o distrito de Leiria, segundo o estudo de Ramalhinho *et al* (42), foi o que apresentou maior consumo entre 2000 e 2009. Ao analisar a variação do consumo de antibióticos por prescrição em cada distrito entre o ano 2000 e 2011, como apresentado na tabela 29 e na figura 18, verifica-se que o distrito de Leiria foi o que apresentou o maior decréscimo de consumo, correspondendo a uma variação de 16,90% DHD. No entanto, trata-se do distrito com consumos mais elevados em qualquer dos anos do período 2000-2011.

Tabela 29 - Consumo de antibióticos (DHD) por prescrição em ambulatório por distrito em 2000 e 2011.

	2000 ⁽⁴²⁾	2011	VAR %
Beja	23,46	22,26	-5,40
Évora	23,52	21,82	-7,79
Portalegre	21,95	22,26	1,41
Faro	23,09	22,10	-4,50
Aveiro	26,25	23,64	-11,06
C. Branco	22,02	19,59	-12,41
Coimbra	25,65	24,32	-5,45
Guarda	23,35	21,78	-7,20
Leiria	28,74	24,59	-16,90
Viseu	21,65	22,37	3,21
Lisboa	24,6	24,29	-1,28
Santarém	23,7	22,69	-4,44
Setúbal	22,58	21,74	-3,86
Braga	25,5	20,34	-25,34
Bragança	20,87	20,31	-2,74
Porto	23,95	21,62	-10,79
V. Castelo	20,28	20,00	-1,40
Vila Real	20,97	20,08	-4,45
Continente	24,12	22,51	-7,15

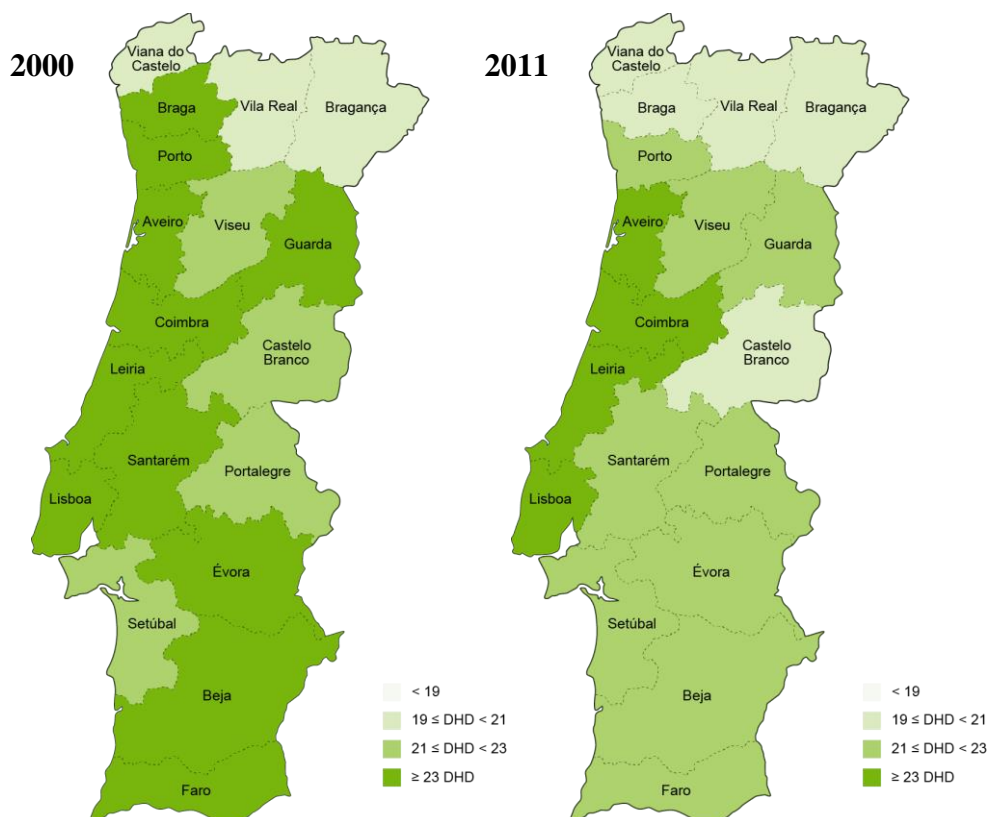


Figura 18 - Mapa de Portugal Continental com o consumo de antibióticos (DHD) por prescrição em ambulatório por distrito em 2000 e 2011.

Contrariamente, o distrito de Castelo Branco foi o que teve um menor consumo em 2010 e 2011, embora tenha sofrido um aumento de 4,27% DHD e 1,89% PHD. O distrito de Guarda apresentou o maior acréscimo de consumo de antibióticos, correspondendo a um aumento de 7,89% DHD e 7,22% PHD.

Relativamente ao consumo total de antibióticos, referente às vendas totais, analisado durante este período de estudo verificou-se que sofreu um decréscimo em relação ao ano de 2009 (22,9 DHD) apresentado no estudo *European Surveillance of Antimicrobial Consumption* (72). Embora o consumo total de antibióticos tenha diminuído, Portugal comparativamente a alguns países Europeus apresenta ainda um valor de consumo superior ao valor médio dos países que integram o ESAC (72).

A análise comparativa do consumo de antibióticos nas diferentes regiões de saúde permite verificar que existem diferenças relevantes, quer a nível do consumo com prescrição quer a nível das vendas totais. A região Norte foi a que apresentou uma maior redução (10,26 DHD), o que já se tinha verificado entre 2000 e 2009 (7,35 DHD (42)). No que respeita às vendas totais dos grossistas às farmácias, verificou-se que em todas as regiões de saúde houve uma redução, tendo sido a região do Alentejo a que apresentou um maior decréscimo (8,41% DHD e 5,01% PHD).

Na região de Lisboa e Vale do Tejo, Lisboa foi o distrito que apresentou o maior consumo, mostrando tendências evolutivas semelhantes às de Portugal Continental, mais precisamente um aumento do consumo a nível de prescrição e uma diminuição a nível das vendas totais dos grossistas às farmácias.

Os distritos de Braga, Porto, Viana do Castelo e Vila Real apresentaram um decréscimo no consumo de antibióticos com prescrição em ambulatório, o que não corresponde à tendência evolutiva de Portugal Continental entre 2010 e 2011. Estes quatro distritos têm em comum pertencerem à região do Norte, que por sua vez foi a região que apresentou maior consumo em 2010 e que no entanto foi a única região do país que mostrou uma diminuição do consumo, 10,26% DHD e 3,28% DHD, entre 2010 e 2011. É de referir que ao analisar as vendas totais de antibióticos dos armazenistas às farmácias verificou-se que nestes quatro distritos houve um decréscimo, embora não tenham sido os que apresentaram maior redução.

Os distritos de Beja, Évora e Portalegre foram os que apresentaram maior decréscimo de vendas totais. Estes três distritos pertencem à região do Alentejo, que por sua vez foi a que apresentou maior decréscimo, 8,41% DHD e 5,01% PHD.

O consumo com prescrição médica de cefalosporinas e de quinolonas tem vindo a sofrer uma diminuição desde 2000. Nesse ano o consumo de cefalosporinas e de quinolonas foi de 3,46 DHD e 3,15 DHD (42), tendo diminuído para 1,73 DHD e 2,83 DHD em 2011, respetivamente. Quanto ao consumo total de antibióticos, as cefalosporinas e as quinolonas foram as duas classes que apresentaram a maior redução de consumo. Em contrapartida o grupo das penicilinas continua a ser o mais consumido, apresentando um aumento de 4,39% DHD e de 0,68% DHD, relativamente ao consumo com prescrição e às vendas totais, respetivamente.

As penicilinas em 2011 foram os antibacterianos mais consumidos em todos os países da Europa que participam no ESAC, com uma percentagem superior a 50%, variando entre 28% na Alemanha e os 67% na Eslovénia. Nesse ano, o consumo de penicilinas em Portugal foi de 12,3 DHD, tendo sido ligeiramente superior à da globalidade dos países europeus, 9,7 DHD (37).

O consumo de cefalosporinas em 2011 na Europa variou entre 0,04 DHD na Holanda e 7,6 DHD na Grécia, apresentado um consumo médio de 1,6 DHD (37). No mesmo ano, Portugal apresentou um consumo total de cefalosporinas de 1,65 DHD, que corresponde a um valor ligeiramente acima do consumo médio europeu. Relativamente às subclasses de cefalosporinas, em Portugal as cefalosporinas de 2ª geração foram as que apresentaram um maior consumo, embora todas as subclasses tenham apresentado uma redução do seu consumo. O decréscimo do consumo de cefalosporinas com prescrição verificado neste estudo confirma a tendência evidenciada anteriormente num estudo realizado por *Ramalhinho et al* (42). A região do Algarve e do Centro são as que apresentam um maior consumo com prescrição de cefalosporinas, tendo sido a região do Algarve a que apresentou um maior decréscimo (16,72% DHD e 21,01% PHD) entre 2010 e 2011.

Em 2011, o consumo de macrólidos, lincosamidas e estreptograminas (J01F) variou entre 0,6 DHD na Suécia e 9,4 DHD na Grécia, apresentando um valor médio de consumo Europeu de 2,8 DHD (37). O seu consumo em Portugal foi de 3,56 DHD, estando acima do valor do consumo médio. Tal como na maioria dos países europeus, em Portugal os macrólidos mais utilizados foram a claritromicina (J01FA09) e a Azitromicina (J01FA10). O consumo

Telitromicina (J01FA15) com prescrição é reduzido assim como já foi evidenciado no estudo de *Ramalhinho et al* (42), tendo-se ainda verificado entre 2010 e 2011 uma redução do seu consumo. Ainda relativamente ao consumo com prescrição é evidente que houve um decréscimo do consumo de Eritromicina (J01FA01) e Espiramicina (J01FA02) tal como foi evidenciado no estudo de *Ramalhinho et al* (42). O consumo de Roxitromicina (J01FA06) embora tenha sofrido um aumento de 14,17% DHD e 14,17%PHD entre 2010 e 2011 apresenta um valor inferior ao de 2009 (0,07 DHD) (42), o que significa que o seu consumo diminuiu.

O padrão de consumo de antibacterianos do grupo das quinolonas (J01M) em 2011 variou entre 0,43 DHD no Reino Unido e 3,8 DHD no Chipre, com um consumo médio de 1,2 DHD (37). Portugal no mesmo ano apresentou um consumo total de quinolonas de 2,7 DHD, apresentando assim um valor acima do valor médio dos países europeus. A Ciprofloxacina (J01MA02) é a subclasse de quinolonas mais consumida em Portugal, assim como nos restantes países em que o seu consumo corresponde a 73% do consumo das quinolonas de 2ª geração. Verificou-se que em todas as regiões de saúde o consumo de quinolonas por prescrição tem vindo a diminuir, apresentando um valor de 3,15 DHD entre 2000 e de 2,83 DHD em 2011 (42).

O consumo de quinolonas e de cefalosporinas é utilizado como indicador da qualidade (73). Como o uso das quinolonas deve ser restrito e reservado, principalmente para as indicações bem definidas, o elevado consumo indica a não adesão às diretrizes de prescrição. Segundo uma perspetiva de saúde pública, isto é uma consideração importante, já que a utilização excessiva e inadequada de quinolonas está associada ao desenvolvimento de resistências (74). O consumo com prescrição e as vendas totais dos grossistas às farmácias de quinolonas e de cefalosporinas em 2010 e 2011 foram os que apresentaram maior decréscimo.

Existem diversos fatores que podem contribuir para as diferenças de consumo entre distritos e regiões, tais como a epidemiologia das infeções, fatores demográficos, socioeconómicos e culturais, e ainda os fatores dependentes do médico prescritor (48) (75).

A estrutura demográfica é sem dúvida, um dos fatores mais importantes que intervém no uso de antibióticos numa determinada área geográfica, sendo que a população pediátrica e a população acima dos 65 anos são potencialmente os maiores consumidores de antibióticos (66).

O grau de formação e de educação das pessoas são fatores que também influenciam o uso de antibióticos. Pessoas com menor grau de escolaridade não possuem muitos conhecimentos sobre a importância do uso racional de antibióticos, bem como os riscos associados ao uso incorreto. Por outro lado, pessoas com maiores habilitações literárias por vezes têm maiores conhecimentos sobre o modo de utilização de antibióticos bem como os problemas de saúde pública que existem devido ao seu uso irracional. Por vezes, estas pessoas podem diminuir o uso de antibióticos devido à sua preocupação do desenvolvimento de resistência aos antibióticos (76).

Relativamente à prescrição médica, a variação da frequência e do padrão de prescrição entre os médicos depende de diversos fatores, tais como, a pressão assistencial, a idade do médico, os anos de prática profissional e ainda o número de médicos por habitantes (66). A indústria farmacêutica consegue de forma eficaz mudar os hábitos de prescrição através do desenvolvimento de relações pessoais e a promoção de eventos educacionais, podendo deste modo explicar algumas variações do consumo de antibióticos entre os diferentes distritos (77). Muitas vezes, o que pode estar em causa é a relação médico-doente e o tipo de consulta. A prescrição de antibiótico poderia ser evitada em alguns casos, se houvesse uma relação de confiança com o doente de modo a transmitir-lhe informações básicas sobre a doença e a respetiva terapêutica. Assim o doente poderia perceber que, por vezes, a utilização de antibióticos nem sempre é benéfica e o efeito de pressão para a prescrição poderia reduzir-se (78). Contudo, o tempo da consulta é extremamente importante, pois o tempo limitado nas consultas impede a discussão sobre alternativas de tratamento e por conseguinte a diminuição da prescrição de antibióticos. A taxa de prescrição de antibióticos aumenta com o número de doentes observados pelo médico (79).

O elevado consumo de antibióticos com prescrição na região de Lisboa e Vale do Tejo, pode estar relacionada com o melhor acesso aos cuidados de saúde, sendo a região com maior número de médicos, segundo o Instituto Nacional de Estatística (80).

A heterogeneidade do consumo de antibióticos a nível regional foi reportada num estudo realizado por Filippini *et al*, tendo afirmado que algumas diferenças regionais podem estar relacionadas com a preferência de prescrição de alguns antibióticos pelos médicos e doentes de uma determinada região, o que levanta a questão da qualidade de terapêutica a nível local. O surgimento de organismos resistentes numa determinada região pode forçar os médicos a enfrentar restrições nas prescrições de antibióticos (81).

Comparação de métodos

Quando comparamos os dois métodos de análise, nas duas bases de dados verificamos que o consumo global do país sofreu um acréscimo em ambos os métodos na base de prescrição e sofreu um decréscimo com ambos os métodos na base do IMS.

Apesar do consumo global do país ter sofrido um acréscimo no consumo de antibióticos com prescrição, alguns distritos sofreram decréscimo. O maior decréscimo foi apresentado por Braga (2,52% DHD e 4% PHD). Na base de dados das vendas, o consumo apresenta a mesma tendência em todos os distritos, à exceção do distrito de Aveiro que apresenta uma variação muito próxima de zero em ambos os métodos.

Nas vendas de antibióticos, dos armazenistas às farmácias, todos os distritos apresentam um decréscimo sendo Beja o distrito com maior decréscimo, quer em DHD (9,69% DHD) quer em PHD (6,29% PHD) e Aveiro com o menor decréscimo em DHD (0,13%) e Bragança em PHD (0,35%). Na base de dados de prescrição verificamos que alguns distritos apresentam um acréscimo e outros um decréscimo parecendo existir um padrão entre regiões quando comparamos com DHD. Os distritos da região Norte e os distritos da região Sul apresentam um consumo inferior ao consumo global do país, em 2011, e os distritos com grandes cidades e os distritos do Centro Litoral apresentam maiores consumos no mesmo ano. Este padrão não se observa quando utilizamos como medida PHD.

A relação de ordem das regiões de saúde em termos de consumo mantém-se quando a analisamos pelos dois métodos, ou seja, a região de saúde com maior consumo é a mesma qualquer que seja o método de análise. No entanto, há diferenças em função das bases de dados. De acordo com as vendas dos grossistas às farmácias há um decréscimo no consumo em ambos os métodos de análise em todas as regiões de saúde, já o consumo com prescrição apresenta um acréscimo em todas as regiões de saúde à exceção da região de saúde do Norte que apresenta um decréscimo (pelos dois métodos) e do Algarve que apresenta um ligeiro decréscimo em PHD. Quando comparamos em termos de consumo por ano verificamos que a região de Lisboa e Vale do Tejo é a região com maior consumo em DHD e PHD nos anos 2010 e 2011 relativamente à base de dados do IMS, mas tal já não se verifica na base de dados de prescrição em 2010. Estas diferenças poderão estar relacionadas com a gestão de stocks das farmácias, com o diferente padrão de prescrição, com o tamanho das embalagens ou ainda, com os diferentes consumos em automedicação.

Os dados fornecidos pela base de dados do IMS Health permitem estimar o consumo de antibióticos a partir do volume de antibióticos vendidos pelos grossistas às farmácias. No entanto, esta estimativa é afetada pelo facto de não serem consideradas as vendas dos laboratórios/indústria às farmácias. As farmácias, por vezes, optam por fazer compras diretas aos laboratórios, devido ao facto dos preços serem mais acessíveis do que a compra aos armazenistas. Os delegados da informação médica desempenham um papel fundamental na comunicação, pois transmitem informação sobre os produtos existentes no laboratório ao qual estão associados e também as campanhas promocionais que estão em vigor. Esta relação que se estabelece entre o delegado e a farmácia tem uma influência enorme nas vendas diretas dos laboratórios às farmácias. Outro fator que pode apresentar uma influência positiva neste tipo de compras diretas é a situação financeira muitíssima delicada em que as farmácias se encontram, tal facto pode justificar a diminuição das vendas de antibióticos dos grossistas às farmácias entre o ano de 2010 e 2011.

O recurso a uma base de dados de vendas pelos grossistas poderá ter algum interesse para estimar o consumo de antibióticos em situação de estabilidade de mercado. Nessa situação até poderá contribuir para a estimativa da automedicação com antibióticos. Nos últimos tempos dadas as dificuldades económicas, as vendas dos grossistas às farmácias podem não corresponder à dispensa total de antibióticos e o valor encontrado pode ser muito díspar do real.

Ainda que o uso de dados de uma base de dados de vendas possa ter a vantagem de poder contribuir para a estimativa da automedicação, numa situação de instabilidade de mercado, como aquela que se tem vivido, torna-se impossível fazer essa estimativa. Assim para o cálculo da automedicação seria indicado o recurso à base de dados de vendas totais e vendas com prescrição das farmácias aos utentes.

É de referir que os dados do consumo de antibióticos com prescrição em ambulatório, são apresentados segundo o sistema de classificação ATC e a unidade de medida DDD que corresponde a uma unidade técnica, baseada no uso do medicamento de acordo com as orientações terapêuticas em doenças com gravidade moderada em adultos de 70 Kg e com comportamento aderente, pelo que a expressão dos dados em DDD pode não atender adequadamente às diferenças de dosagem e duração do tratamento para classes específicas de antibióticos. Por exemplo, existe uma variação significativa na posologia do grupo de combinação de penicilinas incluindo inibidores β -lactamase (J01CR), no entanto a

metodologia DDD não tem em consideração as diferentes dosagens para crianças. O uso de DDD para adultos para expressar o consumo infantil pode levar a uma sub-representação do consumo total de antibióticos (49).

A interpretação dos resultados em PHD também apresenta limitações importantes. Nem todos os países europeus são capazes de fornecer esse tipo de dados, não permitindo fazer uma comparação do consumo de antibióticos segundo o método PHD. Assim em alguns países a dispensa de medicamentos em ambulatório é realizado segundo o número de embalagens mais adequadas à terapêutica, enquanto noutros países, como nos Países Baixos e o Reino Unido, a dispensa dos antibióticos é feita em unidose, sendo dispensado apenas as unidades necessárias à terapêutica de acordo com a prescrição médica. Outra limitação deste método é o facto de muitas vezes o número de embalagens não corresponder à prescrição, havendo indivíduos que necessitam apenas metade de uma embalagem para a terapêutica enquanto outros doentes necessitam de uma ou duas embalagens. Finalmente, o tamanho da embalagem pode ser alterado ao longo dos anos, muitas vezes, de acordo com interesse comercial, ou ainda devido ao ajuste do número de unidades por embalagem aos regimes terapêuticos, o que muitas vezes pode justificar a diminuição ou aumento do valor de PHD (68) (82).

No futuro, a vigilância do consumo de antibióticos deve incluir uma combinação de diferentes métodos de análise, tais como o DHD, o PHD, o número de prescrições por 1000 habitantes por dia (PRID), e o número de pessoas que estão a ser tratadas. São necessários dados mais detalhados sobre o uso de antibióticos associados à idade e ao género do doente e também sobre as características de prescrição, de modo a ampliar substancialmente a interpretação das variações existentes dentro de um país e entre países europeus (67) (82).

2.3 Conclusões

Com os dados apresentados reforçou-se a informação de que o consumo de antibióticos em Portugal Continental continua a ser elevado quando comparado com o consumo dos outros países da Europa.

Entre 2010 e 2011, observou-se em Portugal Continental um aumento do consumo de antibióticos com prescrição em ambulatório e uma diminuição das vendas de antibióticos dos grossistas às farmácias em ambos os métodos de análise, DHD e PHD.

Embora o consumo global de antibióticos com prescrição tenha sofrido um acréscimo, a região Norte apresentou um decréscimo no consumo, tendo sido a única região do país que apresentou esta tendência. Relativamente às vendas totais de antibióticos dos grossistas às farmácias, na globalidade do país verificou-se um decréscimo, tendo-se verificado em todas as regiões de saúde essa tendência.

A região de Lisboa e Vale do Tejo foi a região de saúde que apresentou maior consumo em DHD e PHD segundo as vendas totais dos grossistas às farmácias, em 2010 e 2011. A nível do consumo com prescrição verificou-se que em 2010 a região Norte foi a que apresentou maior consumo em DHD e PHD, e em 2011 a região de Lisboa e Vale do Tejo foi a que apresentou maior consumo em DHD e a região Centro maior consumo em PHD.

Relativamente ao grupo de antibióticos que apresentou maior consumo neste período de análise, o grupo das penicilinas foi o que apresentou maior consumo quer a nível de prescrição quer a nível das vendas dos grossistas às farmácias. Essa tendência de consumo de penicilinas foi verificada em ambos os métodos de análise. As cefalosporinas e quinolonas foram os dois grupos de antibióticos que apresentaram um decréscimo do consumo em ambas as bases de dados e segundo os dois métodos de análise, confirmando a tendência observada noutros estudos.

O estudo apresentado permitiu verificar as diferenças de resultados por métodos e fontes de dados diferentes, tendo-se concluído da necessidade do recurso a vários métodos para melhor caracterizar as diferenças de consumo entre regiões. Apesar das limitações dos métodos utilizados, foi possível comparar o consumo de antibióticos em Portugal Continental por regiões e distritos no período 2010-2011 e comparar os resultados com estudos anteriores.

Nos últimos anos o aumento das taxas de prevalência da resistência antimicrobiana tornou-se um importante problema de Saúde Pública. O uso inadequado de antibióticos, o desenvolvimento de resistência e a redução de investimento científico no desenvolvimento de novos antibacterianos sugere a necessidade urgente de promover o uso racional de antibióticos junto dos profissionais de saúde e da população.

Bibliografia

1. Fleming A, Wong J. Dr. Alexander Fleming and the Discovery of Penicillin. Elsevier. 2003;124–6.
2. Antunes F. As superbactérias do século XXI - o regresso ao passado? Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas. 2012;8(1):5–6.
3. Demain AL, Sanchez S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. The Journal of antibiotics. 2009 jan;62(1):5–16.
4. Maruta H. From chemotherapy to signal therapy (1909-2009): A century pioneered by Paul Ehrlich. Drug discoveries & therapeutics. 2009 abr;3(2):37–40.
5. Pereira, Ana leonor; Pita JR. Alexander Fleming(1881-1955) - Da descoberta da penicilina (1928) ao Prémio Nobel (1945). Revista da Faculdade de Letras História. 2005;6(III):129–51.
6. Ligon BL. Sir Alexander Fleming: Scottish researcher who discovered penicillin. Seminars in Pediatric Infectious Diseases. 2004 jan;15(1):58–64.
7. Alanis AJ. Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era? Archives of medical research. 2005;36(6):697–705.
8. World Health Organization. ANTIMICROBIAL RESISTANCE - Global Report on surveillance. Geneva: World Health Organization; 2014.
9. Grunbo T. General Principles of Antimicrobial Therapy. In: Laurence L. Brunton, John S. Lazo KLP, editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2011. p. 1365–82.
10. Guimarães, Serafim; Moura, Daniel; Silva PS. Terapêutica Medicamentosa e as suas Bases Farmacológicas. 5^a ed. Porto Editora; 2006.
11. Kohanski M a, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence C a, Collins JJ. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. Cell. 2007 set 7;130(5):797–810.

12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and principles. [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [Última atualização em 2011 mar 25; último acesso em 2014 fev 20]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
13. Ramalinho, Isabel Sebastião. O uso de Antibióticos no Algarve - Padrão de utilização, Conhecimentos, Crenças e Comportamentos. [Dissertação] Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; 2013. p. 371.
14. Osswald W, editor. *Prontuário Terapêutico*. 11^a ed. Lisboa: INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde IP / Ministério de Saúde. 2013.
15. Katzung B, Masters S, Trevor A E. *Basic and Clinical Pharmacology*. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
16. Hancock REW. Mechanisms of action of newer antibiotics for Gram-positive pathogens. 2005;5:209–218.
17. Dzidic, Senka; Suskovic, Jagoda; Kos B. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. 2008;46(1):11–21.
18. Tenover FC. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *American journal of infection control*. 2006 jun [;34(5 Suppl 1):S3–10.
19. Alves MJ, Froufe HJC, Costa AFT, Santos AF, Oliveira LG, Osório SRM, *et al.* Docking studies in target proteins involved in antibacterial action mechanisms: extending the knowledge on standard antibiotics to antimicrobial mushroom compounds. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2014 jan;19(2):1672–84.
20. Rodríguez-Rojas A, Rodríguez-Beltrán J, Couce A, Blázquez J. Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *International journal of medical microbiology*. 2013 ago;303(6-7):293–7.
21. Vranakis I, Goniotakis I, Psaroulaki A, Sandalakis V, Tselentis Y, Gevaert K, *et al.* Proteome studies of bacterial antibiotic resistance mechanisms. *Journal of proteomics*. 2013 out 30;97:88–99.
22. Smitha Rao C V, De Waelheyns E, Economou A, Anné J. Antibiotic targeting of the bacterial secretory pathway. *Biochimica et biophysica acta*. 2014.

23. Andersson DI, Hughes D. Evolution of antibiotic resistance at non-lethal drug concentrations. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2012 jun;15(3):162–72.
24. Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. *Advanced drug delivery reviews*. 2005 jul 29;57(10):1451–70.
25. Cox G, Wright GD. Intrinsic antibiotic resistance: mechanisms, origins, challenges and solutions. *International journal of medical microbiology*. 2013 ago;303(6-7):287–92.
26. Cloete TE. Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds. *International Biodeterioration and Biodegradation*. 2003 jun;51(4):277–82.
27. Kumar A, Schweizer HP. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. *Advanced drug delivery reviews*. 2005 jul 29;57(10):1486–513.
28. Lambert P a. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. *Advanced drug delivery reviews*. 2005 jul 29;57(10):1471–85.
29. Radji M, Agustama RA, Elya B, Tjampakasari CR. Antimicrobial activity of green tea extract against isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. 2013 ago;3(8):663–7.
30. Levy SB. Antibiotic resistance-the problem intensifies. *Advanced drug delivery reviews*. 2005 jul 29;57(10):1446–50.
31. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, Monnet DL, et al. Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria-Time to react is now. *Drug resistance updates : reviews and commentaries in antimicrobial and anticancer chemotherapy*. 2011 abr;14(2):118–24.
32. Vander Stichele RH, Elseviers MM, Ferech M, Blot S, Goossens H. European surveillance of antimicrobial consumption (ESAC): data collection performance and methodological approach. *British journal of clinical pharmacology*. 2004 out; 58(4):419–28.

33. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Quality and safety in health care*. 2007 dez;16(6):440–5.
34. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo: Norwegian Institute of Public Health. 2012.
35. 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). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 dez;66:vi3–12.
36. Coenen S, Muller A, Adriaenssens N, Vankerckhoven V, Hendrickx E, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2009 jul;64(1):200–5.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2011. Stockholm: ECDC, editor. 2014.
38. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Health at a Glance 2013: OECD Indicators. Paris: OECD Publishing; 2013. 213p.
39. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: Stockholm: European Center for Disease Prevention and Control. 2013. 260p.
40. 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). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 dez;66 Suppl 6:vi3–12.
41. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, Dvorakova K, Hendrickx E, Suetens C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2006 ago;58(2):401–7.

42. Ramalinho, Isabel; Ribeiro, Mafalda; Cabrita J. A Evolução do Consumo de Antibióticos em Ambulatório em Portugal Continental. *Acta Médica Portuguesa*. 2012;25(1):20–8.
43. World Health Organization. *The World Medicines Situation 2011 - Rational Use of Medicines*. 3^a ed. Organization WH, editor. Geneva; 2011.
44. World Health Organization. *Interventions and strategies to improve the use of antimicrobials in developing countries*. United States Agency for International Development, editor. 2001.
45. World Health Organization. *Strategy for Containment of Antimicrobial Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance*. World Health Organization, editor. Geneva: World Health Organization; 2001.
46. World Health Organization. *The Pursuit Responsible Use of Medicines: Sharing and Learning from Country Experiences*. Geneva: World Health Organization; 2012.
47. Organização Mundial de Saúde. *A crescente ameaça da resistência antimicrobiana. Opções de ação*. Geneva: Organização Mundial de Saúde; 2012.
48. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health policy*. 2006 ago 22;78(1):77–92.
49. Goossens H, Ferech M, Stichele R Vander, Elseviers M, Project E. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance : a cross-national database study. 2005;365:579–87.
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 jan;7(7):e41314.
51. 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. *International journal of environmental research and public health*. 2012 out;9(10):3519–29.

52. Timothy, Landers F.; Ferng, Yu-hui; McLoughlin JW et al. Antibiotic identification, use, and self-medication for respiratory illnesses among urban Latinos. *National Institutes of Health* . 2011;22(9):488–95.
53. Grigoryan L, Haaijer-Ruskamp FM, Burgerhof JGM, Mechtler R, Deschepper R, Tambic-Andrasevic A, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerging infectious diseases*. 2006 mar;12(3):452–9.
54. Bennadi D. Self-medication: A current challenge. *Journal of basic and clinical pharmacy*. 2013 dez;5(1):19–23.
55. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *National Institutes of Health*. 2013;11(9):692–701.
56. World Self-Medication Industry, editor. *The story self-care and self-medication: 40 years of progress, 1970-2010*. França; 2010, 32p.
57. Widayati A, Suryawati S, de Crespigny C, Hiller JE. Self medication with antibiotics in Yogyakarta City Indonesia: a cross sectional population-based survey. *BMC research notes* [Internet]; 2011 jan [Acedido em 2014 jun 9]; jan;4(1):491. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3273454/>
58. Wood F, Simpson S, Butler CC. Socially responsible antibiotic choices in primary care: a qualitative study of GPs' decisions to prescribe broad-spectrum and fluoroquinolone antibiotics. *Family practice*. 2007 out;24(5):427–34.
59. Van Duijn HJ, Kuyvenhoven MM, Tiebosch HM, Schellevis FG, Verheij TJM. Diagnostic labelling as determinant of antibiotic prescribing for acute respiratory tract episodes in general practice. *BMC family practice* [Internet]. 2007 Jan [Acedido em 2014 set 15];8:55. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2039734/>
60. Malo S, Bjerrum L, Feja C, Lallana M-J, Moliner J, Rabanaque M-J. Compliance with Recommendations on Outpatient Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections: The Case of Spain. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2014 ago.

61. Abrantes P, Magalhães S, Acúrcio F, Sakurai E. Quality assessment of antibiotic prescriptions dispensed at public health units in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, 2002. *Cadernos de Saude Pública*. 2007;23(1):95–104.
62. Sapkota AR, Coker ME, Rosenberg Goldstein RE, Atkinson NL, Sweet SJ, Sopeju PO, et al. Self-medication with antibiotics for the treatment of menstrual symptoms in Southwest Nigeria: a cross-sectional study. *BMC public health* [Internet]. 2010 jan; [Acedido em 2014 jun 9]10(1):610. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2965722/>
63. Rodrigues, Athayde; Bertoldi A. The profile of antimicrobial utilization in a private hospital. 2008;1239–47.
64. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Methodology. [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; [Última atualização em 2013 dez 19; último acesso em 2014 mai 22]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
65. World Health Organization. Introduction to drug utilization research. Oslo: World Health Organization; 2003. 48 p.
66. Carvalho C. Prescrição de antibióticos nos centros de saúde da Região de Saúde do Norte: padrão e variabilidade geográfica. [Dissertação] Porto: Faculdade de Medicina da Universidade do Porto; 2011.
67. 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. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014 fev;69(2):529–34.
68. 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. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2014 jul;69(7):1981–6. 2
69. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Goossens H. Outpatient systemic antimycotic and antifungal use in Europe: new outcome measure provides new insight. *Internacional Journal of Antimicrobial Agents*. 2013 nov;42(5):466–70.

70. Instituto Nacional de Estatística, editor. Estimativas Anuais da População Residente, 2010 e 2011, por distrito em Portugal [Internet]. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística. [Última atualização em 2014 fev 12; último acesso em 2014 mar 12]. Disponível em: <http://www.ine.pt>
71. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2014. 17th ed. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2013.
72. Goossens H, editor. Yearbook 2009. Antwerp: European Surveillance of Antimicrobial Consumption. 2010.
73. Direção-Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2011-2016. Estratégias para a Saúde - II) Perfil de Saúde em Portugal. Lisboa: Direção Geral da Saúde. 2011.
74. 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). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 dez;66 Suppl 6:vi47–56.
75. Pastor García E, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A, Bachiller R. Influence of population structure on the consumption of systemic antibiotics. *International journal of antimicrobial agents*. 2005 jan;25(1):84–8.
76. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *International journal of public health*. 2010 out;55(5):469–78.
77. Maxwell S. Good prescribing: better systems and prescribers needed. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*. 2010 mai 6;182(6):540–1.
78. Deschepper R, Grigoryan L, Lundborg CS, Hofstede G, Cohen J, Kelen G Van Der, et al. Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? *BMC Health Services Research*. [Internet] 2008 jan [Acedido em 2014 ago 4];8:123–32. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2430199/>

79. G Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, Cooper RJ, Hickner JM, Hoffman JR, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Annals of emergency medicine*. 2001 jun;37(6):720–7.
80. Instituto Nacional de Estatística, editor. Estatística do Pessoal de Saúde [Internet]. Lisboa: Instituto Nacional de Estatística. [Última atualização em 2014 jul 9; último acesso em 2014 set 5]. Disponível em: <http://www.ine.pt>
81. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Regional consumption of antibiotics: A demand system approach. *Economic Modelling*. 2009 nov;26(6):1389–97.
82. 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). *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2011 dez;66:vi3–12.