

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



A MEDICINA VETERINÁRIA E A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM CONTEXTO  
“ONE HEALTH”: A PROPOSTA DE UMA FERRAMENTA DE APOIO À PRESCRIÇÃO DE  
ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

JOANA CATARINA FERNANDES GOMES

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

TUTOR:

Dr. Jorge Manuel Baptista Moreira da Silva

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

**U LISBOA**

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



A MEDICINA VETERINÁRIA E A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM CONTEXTO  
“ONE HEALTH”: A PROPOSTA DE UMA FERRAMENTA DE APOIO À PRESCRIÇÃO DE  
ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

JOANA CATARINA FERNANDES GOMES

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI

PRESIDENTE:

Doutora Anabela de Sousa Santos da Silva  
Moreira

VOGAIS:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz  
Doutora Ana Rita Barroso Cunha de Sá  
Henriques

ORIENTADORA:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São  
Braz

TUTOR:

Dr. Jorge Manuel Baptista Moreira da Silva

2021

Nome: Joana Catarina Fernandes Gomes  
Título da Tese ou Dissertação: A Medicina Veterinária e a Resistência aos Antimicrobianos em Contexto "One Health": a proposta de uma ferramenta de apoio à prescrição de antimicrobianos de uso veterinário

Ano de conclusão: 2021

Designação do curso de Mestrado ou de Doutoramento: Dissertação de mestrado Integrado em Medicina Veterinária

### DECLARAÇÃO RELATIVA ÀS CONDIÇÕES DE REPRODUÇÃO DA TESE OU DISSERTAÇÃO

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- Clínica  Produção Animal e Segurança Alimentar  
 Morfologia e Função  Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).


Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

- Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
- Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de  6 meses,  12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial\*;

\* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

- 1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.**

Assinatura: 

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 4 de maio de 2021

## **Agradecimentos**

Chegou o momento de agradecer a todos aqueles que, direta ou indiretamente, me acompanharam e apoiaram ao longo de um percurso que, apesar de ter sido feito por mim, nunca foi individual. Por isso, os meus agradecimentos começam por quem me ensinou a caminhar e me forneceu as bases para o completar: os meus queridos pais, o meu alicerce. O meu muito obrigada pelos valores que me transmitiram, que fizeram de mim a mulher que sou hoje. Sem o vosso apoio e amor incondicional não teria conseguido traçar com sucesso a bisetriz do ângulo entre a família, o trabalho e a faculdade.

Ao companheiro que orgulhosamente escolhi para a minha vida, David, o teu amor, paciência, apoio e carinho de todos os dias foram essenciais para a conclusão desta etapa. Obrigada por tudo.

À minha orientadora, Professora Berta São Braz, pela confiança que depositou em mim quando me abriu as portas para o estágio e pela disponibilidade ao longo desta etapa final.

Ao meu tutor, mestre, amigo e agora chefe, Dr. Jorge Moreira da Silva, mil obrigadas não chegam para expressar a minha gratidão. É um exemplo de excelência profissional e uma inspiração para o percurso profissional que pretendo seguir. O seu apoio, os seus conselhos, humanidade e disponibilidade foram fundamentais. Obrigada por acreditar em mim, do fundo do coração.

Aos amigos que a FMV me deu e que levo para a vida, em especial à Beatriz Fernandes, à Beatriz Mendoza, à Carla Sousa, ao Carlos César, à Catarina Pires, à Catherine Fernandes, à Sara Rocha e ao Rui Batarda. Obrigada por todo o companheirismo, desabafos, horas de estudo e apoio incondicional. Só nós sabemos o que passámos e estou muito grata por vos ter conhecido.

Aos meus avós pelo conhecimento que não se adquire na faculdade e pelos mimos desde a minha infância.

Ao meu irmão, cunhada, sobrinhos lindos por compreenderem a minha ausência e fazerem sempre os possíveis e os impossíveis para estarmos juntos. Obrigada pelo vosso amor.

Aos meus sogros, Jô, tio Carlos, tia Sónia e padrinhos pelo vosso apoio.

À Brownie pelo amor incondicional.

Aos amigos de sempre que, apesar dos desencontros, estiveram lá sempre para mim.

A toda a equipa da Virbac pela amabilidade com que fui recebida. São uma equipa coesa e harmoniosa, que muito me motivou e enriqueceu ao longo do estágio. Obrigada pelos vossos ensinamentos.

# A MEDICINA VETERINÁRIA E A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM CONTEXTO “ONE HEALTH”: A PROPOSTA DE UMA FERRAMENTA DE APOIO À PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

## Resumo

A resistência antimicrobiana é um problema complexo e multifacetado que ameaça diferentes sectores da sociedade, nomeadamente a saúde humana, animal e ambiental, mas também a economia e segurança globais

Desta forma, as abordagens atuais a esta ameaça centram-se sobretudo na tomada de medidas para preservar a eficácia contínua dos antimicrobianos existentes, assim como em tentar reduzir e/ou eliminar o seu uso inadequado. Este combate deve ser alicerçado numa abordagem que reconhece a interligação e interdependência entre os animais, o Homem e o meio ambiente, conhecida como *One Health* – “Uma Só Saúde”.

Assim, para combater o uso indiscriminado de antimicrobianos é necessário desenvolver estratégias e ferramentas de controlo de forma a orientar e uniformizar procedimentos e auxiliar os Médicos Veterinários no contexto da prescrição e uso justificado de antimicrobianos.

Perante o exposto, apresenta-se uma revisão da literatura que incidiu sobretudo nas bases bibliográficas *Pubmed*, *Google Scholar* e *Science Direct*, com o objetivo final de fornecer uma ferramenta para orientar e uniformizar a prescrição e uso justificado de antimicrobianos e apresentar uma síntese das recomendações e boas práticas sobre a temática envolvente. A ferramenta desenvolvida teve como sustentáculo um projeto realizado em primeira mão pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), e que foi posteriormente adaptado pela Direção Geral da Saúde (DGS) e pelo Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.

Os resultados obtidos permitiram elaborar e propor quatro *check-lists*, duas direcionadas para a clínica de animais de companhia e duas para a clínica de espécies pecuárias. Ambas divididas em duas categorias, prescrição e uso justificado.

**Palavras-chave:** medicina veterinária, indústria farmacêutica, *one health*, resistência antimicrobiana

# A MEDICINA VETERINÁRIA E A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS EM CONTEXTO “ONE HEALTH”: A PROPOSTA DE UMA FERRAMENTA DE APOIO À PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

## Abstract

Antimicrobial resistance is a complex problem that threatens different sectors of society, including human, animal and environmental health, but also the economy and global security.

Thus, current approaches to this threat focus mainly on taking measures to preserve the continued effectiveness of existing antimicrobials, as well as trying to reduce and / or eliminate their overuse. This fight must be based on an approach that recognizes the interconnection and interdependence between animals, man and the environment, known as One Health.

To fight the indiscriminate use of antimicrobials, it is necessary to develop strategies and tools in order to control, guide and standardize procedures that could be used to support Veterinarians in the context of prescription and responsible use of veterinary antimicrobials.

In view of the above, a review of the literature searched in the bibliographic databases *Pubmed*, *Google Scholar* and *Science Direct* is presented, with the ultimate goal of providing a tool to guide and standardize the prescription and responsible use of antimicrobials, but also summarizing recommendations and good practices that were used to create such tool. The developed tool was supported by a project carried out firsthand by the European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), which was subsequently adapted by the Direção Geral de Saúde (DGS) and the Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.

The results obtained made it possible to develop and propose four checklists, two of them regarding companion animals, and the other two regarding large animals. Both divided into two categories, prescription and responsible use.

**Keywords:** veterinary medicine, pharmaceutical industry, *one health*, antimicrobial resistance

## Índice

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice .....	vii
Índice de Figuras.....	x
Índice de Tabelas .....	xi
Índice de Gráficos .....	xii
Lista de Abreviaturas.....	xiii
1. Breve descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular.....	1
2. Introdução.....	3
PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	5
CAPÍTULO 1 – A Medicina Veterinária e o conceito “ <i>One Health</i> ”.....	5
1. O mercado da saúde animal e análise das novas tendências .....	5
1.1. A medicina preventiva veterinária.....	5
1.1.1 Vacinação.....	6
1.2 Introdução ao conceito <i>One Health</i> – Estaremos a falar de uma só saúde? .....	9
1.2.1. O domínio Ambiental.....	12
1.2.1.1. O impacto das alterações climáticas .....	12
1.2.1.2. As doenças transmitidas por vetores .....	13
1.2.2. O domínio Animal .....	14
1.2.2.1 As zoonoses .....	14
1.2.3. O domínio Humano.....	14
1.2.3.1 O papel dos animais de companhia na saúde e bem-estar dos seus detentores ..	15
CAPÍTULO 2 - A resistência aos antimicrobianos numa perspetiva <i>One Health</i> .....	17
2. A história dos antibióticos.....	17
2.2 O que é a resistência aos antimicrobianos?.....	19
2.3 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos .....	20
2.4 O impacto da resistência aos antimicrobianos em contexto <i>One Health</i> – “ <i>Uma Só Saúde</i> ” .....	20

2.4.1. O meio ambiente .....	21
2.4.2. A Produção Animal .....	22
2.4.3. O Homem e os Animais .....	23
2.5 Sistemas de vigilância.....	25
2.5.1. ESVAC - Plano de vigilância para o consumo de antimicrobianos em Veterinária/ <i>European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption</i> .....	26
2.5.2. Relatório anual referente aos compostos antimicrobianos para uso em animais (OIE) 29	
2.6. O contributo da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) .....	30
2.7 O papel da Indústria Farmacêutica .....	30
2.7.1. Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica de Medicamentos Veterinários – APIFVET 30	
2.7.2. <i>Health for Animals</i> .....	31
2.8 <i>Antimicrobial Stewardship</i> – Programa de gestão de uso racional de antimicrobianos em Medicina Veterinária .....	32
<b>PARTE II - ESTUDO DE CASO: A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NUMA PERSPETIVA <i>ONE HEALTH</i> E A PROPOSTA DE UMA FERRAMENTA DE APOIO À PRESCRIÇÃO E USO JUSTIFICADO DE ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO ..35</b>	
1. Contextualização e objetivos .....	35
2. Materiais e Métodos .....	35
3. Resultados – Interpretação e discussão .....	36
3.1 PNCRAM - Plano Nacional de Combate à Resistência aos antimicrobianos.....	36
3.2 Plano de Ação Europeu contra a Resistência Antimicrobiana .....	39
3.3 Plano de Ação Global Contra a Resistência aos Antimicrobianos .....	40
3.4 Aliança Tripartida (FAO, OIE, WHO).....	41
3.5 Roteiro para a Redução da Necessidade de Antibióticos .....	42
3.6 Novo Regulamento Europeu do Medicamento Veterinário .....	44
3.7 Nova categorização dos antibióticos na UE .....	46
3.8 Questões a considerar aquando da prescrição de antimicrobianos de uso veterinário	48
3.9 Ferramenta de apoio à prescrição e uso justificado de antimicrobianos.....	51

4. Conclusão .....	59
5. Bibliografia .....	61
Anexo 1. Tabela comparativa do espectro de ação de vários de antiparasitários .....	71
Anexo 2. Diversas interfaces da tabela interativa desenvolvida para apoiar a equipa de Marketing e Vendas da Virbac.....	72
Anexo 3. Mecanismos de Resistência Antimicrobiana (adaptada de Wright 2010).....	74
Anexo 4. Principais causas de morte em 2050 (adaptada de IHMT 2016).....	74
Anexo 5. Esquematização das recomendações da Indústria Farmacêutica ao nível da Prevenção (adaptada de Health for Animals 2019b). .....	75
Anexo 6. Esquematização das recomendações da Indústria Farmacêutica ao nível da Detecção (adaptada de Health for Animals 2019b). .....	76
Anexo 7. Esquematização das recomendações da Indústria Farmacêutica ao nível do Tratamento (adaptada de Health for Animals 2019b). .....	77
Anexo 8. Representação esquemática de uma equipa de “Antimicrobial Stewardship” (adaptada de IHMT 2016). .....	78

## Índice de Figuras

Figura 1 - Barreiras à vacinação (Adaptada de Health for Animals 2019a)	Erro!	<b>Marcador não definido.</b>
Figura 2 – Benefícios da vacinação animal (Adaptada de Health for Animals 2019b).	.....	9
Figura 3 – Relações entre as doenças de origem humana e animal (adaptada de OIE 2020b).	.....	121
Figura 4 – Os três domínios do conceito <i>One Health</i> (adaptada de CDC 2020).	.....	2512
Figura 5 – Vias de transmissão da resistência antimicrobiana (adaptada de Ponte 2017).	.....	3325
Figura 6 – Elementos intervenientes no conceito de <i>Antimicrobial Stewardship</i> em Medicina Veterinária (adaptada de Guiguére et al 2013).	.....	33
Figura 7 – Os 5 princípios do Plano de Ação Global Contra a Resistência aos Antimicrobianos (adaptada de WHO 2015b)	.....	410
Figura 8 – Medidas adotadas pela Aliança Tripartida entre a FAO, a OIE e a WHO (adaptada de FAO et al. 2018).	.....	441
Figura 9 – Pontos Chave no novo regulamento Europeu do Medicamento Veterinário (adaptada de FVE 2019).	.....	464
Figura 10 – Nova categorização dos antibióticos (adaptada de EMA [2018-2019]).	.....	476
Figura 11 – Nova categorização dos antibióticos na UE (adaptada de EMA 2019).	.....	5547
Figura 12 - <i>Check-list</i> de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário aquando da prescrição de antimicrobianos em Clínica de Animais de Companhia	.....	5655
Figura 13 - <i>Check-list</i> de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário para o uso justificado de antimicrobianos em Clínica de Espécies Pecuárias	.....	576
Figura 14 - <i>Check-list</i> de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário aquando da prescrição de antimicrobianos em Clínica de Espécies Pecuárias	.....	587
Figura 15 - <i>Check-list</i> de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário para o uso justificado de antimicrobianos em Clínica de Espécies Pecuárias	.....	58

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Os 5 princípios do Compromisso de antibióticos (adaptada de Health for Animals 2019b).....	32
Tabela 2 – Princípios-modelo para desenvolvimento de um plano de <i>Antimicrobial Stewardship</i> em contexto de prática clínica Médico-Veterinária (adaptada de AVMA 2018).	33
Tabela 3 – Metas preconizadas no âmbito do PNCRAM para 2023 (adaptada de DGS/PPCIRA et al 2019). .....	37
Tabela 4 – Os três pilares do novo <i>Plano de Ação Europeu – “Uma Só Saúde” contra a Resistência aos Antimicrobianos</i> (adaptada de Comissão Europeia 2017). .....	40
Tabela 5 - As 25 ações preconizadas no âmbito Roteiro para a Redução da Necessidade de Antibióticos (adaptada de Health for Animals 2019b). .....	43
Tabela 6 – Questões a considerar para a prescrição de antimicrobianos em animais de companhia (adaptada de Maddison 2019, ECDC 2020, Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar 2018).....	49
Tabela 7 - Questões a considerar para a prescrição de antimicrobianos em grandes animais (adaptada de Beef Cattle Research Council 2020, ECDC 2020, Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar 2018, Constable et al 2017) .....	50
Tabela 8 - As principais intervenções que visam melhorar o uso de antibióticos (adaptada de IMHT 2016) .....	51

## **Índice de Gráficos**

Gráfico 1 - Vendas de várias classes de antimicrobianos, em 25 países da Europa, entre 2011 e 2018 (adaptada de EMA 2020).....	27
Gráfico 2 – Distribuição percentual das vendas totais de antimicrobianos, por classe, em mg/PCU, referentes a 31 países europeus, em 2018 (adaptada de EMA 2020).....	28
Gráfico 3 – Frequência relativa de classe de antimicrobianos utilizados em animais, em 93 países (adaptada de OIE 2020c).....	29

## **Lista de Abreviaturas**

**AMEG** – Grupo de Peritos Ad Hoc para os Antimicrobianos/ *Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*

**APA** – Agência Portuguesa do Ambiente

**APIFARMA** – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

**APIFVET** – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica de Medicamentos Veterinários

**AVMA** – Associação Médico-Veterinária Americana/*American Veterinary Medical Association*

**B2B** – *Business to Business*

**B2C** – *Business to Customer*

**CAMV** – Centro de Atendimento Médico Veterinário

**CDC** – Centro de Controlo e Prevenção de Doenças/*Centers for Disease Control and Prevention*

**DGAV** – Direção Geral de Alimentação e Veterinária

**DGS** – Direção Geral da Saúde

**ECDC** – Centro Europeu para o Controlo e Prevenção das doenças/ *European Center for Disease Control and Prevention*

**EMA** – Agência Europeia para o medicamento/ *European Medicines Agency*

**ESVAC** – Plano de vigilância para o consumo de antimicrobianos em Veterinária/ *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption*

**FAO** – Organização das Nações Unidas para a Agricultura e Alimentação/*Food and Agriculture Organization of the United Nations*

**FDA** – Agência para a Alimentação e Medicamentos/*Food and Drug Administration*

**FVE** – Federação Europeia de Veterinários/*Federation of Veterinarians of Europe*

**IACA** – Associação Portuguesa dos Alimentos Compostos

**IHMT** – Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade de Lisboa

**MIMV** – Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

**MRSA** – *Staphylococcus aureus* resistente à metilina/ *Meticillin resistance Staphylococcus aureus*

**MRSP** – *Staphylococcus pseudintermedius* resistente à metilina/ *Meticillin resistance Staphylococcus pseudintermedius*.

**OIE** – Organização Mundial para a Saúde Animal / *World Organisation for Animal Health*

**WHO** – Organização Mundial de Saúde/*World Health Organization*

**OMV** – Ordem dos Médicos Veterinários

**PNCRAM** – Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos

**RAM** – Resistência aos antimicrobianos

**RCM** – Resumo das Características do Medicamento

**TAA** – Terapia Assistida por Animais

**UE** - União Europeia

## **1. Breve descrição das atividades realizadas durante o estágio curricular**

Esta dissertação de mestrado surge no âmbito do estágio curricular, inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária (MIMV), que teve lugar na Virbac de Portugal Laboratórios, Lda., sob tutela e acompanhamento do Dr. Jorge Moreira da Silva, e cuja orientação ficou a cargo da Professora Doutora Berta São Braz. O estágio teve início no dia 16 de setembro de 2019, com a duração de aproximadamente 695 horas, tendo sido concluído no dia 31 de janeiro de 2020.

A Virbac é um laboratório farmacêutico que se dedica exclusivamente à saúde animal. Fundada em 1968, em Carros, França, pelo Médico Veterinário Pierre-Richard Dick, esta começou por ser um pequeno laboratório num apartamento, em Nice, mas depressa desbravou terreno, sendo hoje, ao fim de 52 anos, a 7ª maior empresa de saúde animal a nível mundial. O alcance desta notoriedade no mercado da saúde animal, prende-se com o facto, de a Virbac ser considerada especialista e vanguardista no setor, providenciando soluções e produtos inovadores que, não só promovem a saúde animal e o seu bem-estar, como apoiam a profissão médico-veterinária e o cuidado dispensado aos animais; para tal, o grupo dispõe de uma gama alargada de vacinas e medicamentos, que engloba tanto os animais de produção, como os animais de companhia. Acompanhando o crescimento do segmento *pet care* a Virbac lançou-se também no setor da alimentação animal, com a sua própria gama de *pet food- Veterinary HPM®* - que segue paralela às tendências do mercado, com dietas adaptadas a diferentes necessidades, estágios de vida ou patologias. Esta gama acompanha ainda a revolução digital, e surge em harmonia com tecnologia de última geração, proporcionando não só um maior envolvimento da classe médico-veterinária e dos detentores, como também a sua fidelização.

Cotada na *Euronext Paris* desde 1985, a Virbac tem na sua génese valores familiares, que se refletem tanto na estrutura acionista, como na própria cultura empresarial. Em 2018, o seu volume de negócios atingiu cerca de 869 milhões de euros, contando com a ajuda de cerca de 4.900 colaboradores e fazendo sentir a sua presença em mais de 100 países. O empenho e dedicação constantes, por assegurar a satisfação das necessidades dos clientes, movidos por um mercado cada vez mais exigente, só é possível devido ao espírito corporativo, fortemente enraizado na cultura da empresa, que tem por base cinco princípios: inovação, orientação pelo mercado, espírito empreendedor, delegação e responsabilização e por último, mas não menos importante, trabalho em equipa. Em Portugal, também este espírito se faz sentir desde 2001, e é no parque empresarial da Quinta da Beloura, em Sintra, que podemos encontrar as suas instalações, muito embora desde a década de 90 que os produtos Virbac estivessem a ser comercializados por outras empresas de distribuição farmacêutica. Assim, e em consonância com a cultura corporativa, as principais atividades desempenhadas ao longo deste estágio, tiveram por base o envolvimento e a colaboração direta dos gestores de

produto de Animais de Companhia – o Dr. Francisco Ferraz e a Dr<sup>a</sup>. Raquel Mesquita. Numa primeira fase, consistiram na tradução e adaptação de diversos materiais técnicos e promocionais de apoio ao lançamento de dois novos produtos (Vetemex<sup>®</sup> e Evicto<sup>®</sup>), na criação de uma tabela de comparativa de antiparasitários com (anexo 1), com a respetiva análise da concorrência; renovação de material informativo (tabela de posologia), participação ativa na reestruturação das redes sociais – Facebook e Instagram – bem como do site da Virbac (<https://pt.Virbac.com/>). A Virbac procurou sempre obter o melhor do meu *input*, já que reconheceu em mim valências profissionais que seriam úteis no decorrer deste estágio, e foi nesse contexto e no seguimento da proposta da Dr<sup>a</sup>. Raquel Mesquita, para análise e cruzamento de dados referentes à *Veterinary HPM<sup>®</sup>*, que desenvolvi a maior parte do estágio. Esta proposta resultou na criação de uma tabela de dados interativa, melhorando não só a proposta de valor da Virbac em relação à sua concorrência, como também aproximou toda a equipa das métricas e ajudou-a a otimizar processos e a delinear novas estratégias. Além disso, fui ainda responsável pela elaboração de duas apresentações, uma sobre “Ferramentas de Fidelização”, apresentada em Albufeira, no dia 30 de novembro de 2019, pela Dr<sup>a</sup>. Raquel Mesquita, e outra com um resumo dos dados, que seguiu para a sede, em França. Findo este trabalho, tive oportunidade de acompanhar a Dr<sup>a</sup>. Raquel Mesquita na formação de médicos veterinários, e também o Eng.<sup>o</sup> Manuel Mira – Diretor de Vendas – na sua visita aos clientes. A última atividade assentou no apoio à adaptação e tradução de literatura, e por fim, na revisão do novo catálogo *Veterinary HPM<sup>®</sup> 2020*. Ainda durante o estágio, o Dr. Jorge Moreira da Silva concedeu-me a oportunidade de assistir a alguns seminários, permitindo que aprofundasse o meu conhecimento sobre o tema de dissertação escolhido. Foram eles: “Quando acontece uma só saúde”, que decorreu na FMV-ULisboa; as primeiras jornadas “*Uma Só Saúde*”, organizadas pela Direção Geral de Saúde, Direção Geral de Alimentação e Veterinária e Agência Portuguesa do Ambiente e o “*O futuro dos serviços veterinários nos novos contextos do desenvolvimento sustentável*”, organizado pela DGAV. Por último, e após ter marcado presença em algumas reuniões corporativas, tive o privilégio de apresentar a base de dados interativa (anexo 2), na primeira reunião de ciclo de 2020, que decorreu entre os dias 8 e 10 de janeiro.

Esta dissertação, pretende, pois, refletir a interligação entre a Indústria Farmacêutica, a Medicina Veterinária e “*Uma Só Saúde*”, que tive oportunidade de experienciar no terreno, através de um estágio curricular em contexto empresarial, que serviu para consolidar e desenvolver competências, e que não defraudou, de forma alguma, as expectativas criadas. Por todos estes motivos, resta, pois, expressar a minha imensa gratidão ao Dr. Jorge Moreira da Silva e à equipa Virbac de Portugal Laboratórios Lda., por me terem aberto as suas portas e concedida esta oportunidade indelével, que muito me cultivou e enriqueceu.

## 2. Introdução

Estabelecida há milhares de anos atrás, a relação entre o Homem e os animais tem vindo a moldar o caminho trilhado pela Medicina Veterinária. O que começou por ser uma relação com um propósito de sobrevivência, assumiu, nos dias que correm, contornos de índole humanista. Nos últimos anos, o número de animais de companhia tem vindo a aumentar, em particular, no seio familiar. A relação estabelecida entre o Homem e os animais fez com que o seu papel social se alterasse, culminando na sua humanização. Este fenómeno, que projeta as características, os hábitos e aspirações dos detentores nos animais está por detrás da crescente preocupação que se faz sentir ao nível dos cuidados de saúde e bem-estar animal (Martins 2018).

A sociedade contemporânea enfrenta uma crise com a resistência aos antimicrobianos, numa altura em que o desenvolvimento de novos antibióticos é cada vez mais escasso. Esta ameaça, de carácter global e emergente, assume uma importância vital para os todos os seres vivos, uma vez que de acordo com a Organização Mundial da Saúde se incluiu a resistência antimicrobiana como uma das dez principais ameaças à saúde global em 2019 (WHO 2019). Partindo desta perspectiva, torna-se necessário o desenvolvimento de estratégias e ferramentas de controlo de forma a orientar e uniformizar procedimentos e auxiliar os Médicos Veterinários no contexto da prescrição e uso justificado de antimicrobianos.

Assim, o principal objetivo deste trabalho é aferir os novos conceitos na saúde animal de forma a fornecer uma ferramenta para orientar e uniformizar a prescrição e uso justificado de antimicrobianos. A ferramenta aqui referida teve como sustentáculo um projeto realizado em primeira mão pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), e que foi posteriormente adaptado pela Direção Geral da Saúde (DGS) e pelo Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.

Para atingir os objetivos e apurar os dados apresentados no presente estudo recorreu-se sobretudo às bases bibliográficas *Pubmed*, *Google Scholar* e *Science Direct*.

De forma a responder a este desafio o trabalho é constituído por duas partes distintas, embora interrelacionadas.

Na primeira apresenta-se uma revisão da literatura que incide, entre outros temas, no mercado de saúde animal, que passa pela medicina preventiva e o conceito de *One Health* e os seus principais domínios. Além disso, é abordada a história dos antibióticos, descreve-se a resistência dos antimicrobianos, assim como os seus mecanismos e o seu impacto em contexto *One Health*. para o meio ambiente, para a produção animal e para o Homem e os animais. Por fim, descrevem-se diferentes projetos que sustentam a necessidade de vigilância e o papel de diferentes entidades ligadas à saúde animal.

A segunda parte do estudo diz respeito ao estudo empírico. Assim, descrevem-se os objetivos, os materiais e métodos, seguindo-se a interpretação e a discussão dos principais planos, estudos e orientações que serviram de trave-mestra à elaboração da ferramenta proposta constituída por quatro *check-lists*, duas direcionadas para a clínica de animais de companhia e duas para a clínica de espécies pecuárias. Ambas divididas em duas categorias, prescrição e uso justificado.

## PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### CAPÍTULO 1 – A Medicina Veterinária e o conceito “*One Health*”

#### 1. O mercado da saúde animal e análise das novas tendências

A Medicina Veterinária e a Indústria Farmacêutica são duas áreas que estão em constante evolução e desenvolvimento.

Em 2020, Portugal contava com 1.650 CAMVs, impulsionados por um crescimento do mercado de saúde animal cada vez mais significativo, o que contribui para uma taxa anual média de crescimento de 11%, em relação a anos anteriores (Ratanji 2020). Esta evolução deve-se, por um lado, ao facto de cerca de 56% dos lares portugueses, possuírem, pelo menos, um animal de estimação, perfazendo um total de 6,228 milhões de animais, dados que demonstram estar em consonância com a média global (57%) (GFK 2016). Por outro lado, deve-se a uma maior consciência da sociedade em relação à forma como os animais de companhia podem promover o bem-estar das pessoas, seja ele físico (Toohey et al. 2013) ou psicológico (Ward-Griffin et al. 2018). Acresce a estes fatores, a humanização dos animais de companhia, ocorrida nos últimos anos, que também tem estimulado o segmento *pet care* (GFK 2016).

De acordo com Martins (2018), a humanização traduz-se de diferentes formas, nomeadamente no domínio afetivo, em que o animal é considerado um membro da família. A intensidade do afeto é tal que o detentor chega mesmo a comparar presença do animal num lar à de um filho.

##### 1.1. A medicina preventiva veterinária

Como referido a humanização dos animais tem sido uma tendência na área da Medicina Veterinária, evidenciando uma maior preocupação por parte do detentor, em relação ao seu animal de companhia.

Segundo Ceesa 2013, citado por Mesquita (2019), 8 em cada 10 animais que entram num CAMV apresentam bom estado de saúde, o que significa que 20% beneficiarão de alguma terapêutica, devendo-se apostar nos cuidados preventivos para os restantes 80%, pois estes cuidados preventivos poderão reduzir e otimizar o uso de antimicrobianos e, consequentemente melhorar a saúde e a qualidade de vida dos animais em particular, e a saúde pública, no geral (Animal Health Europe 2021a).

Tal como a própria designação indica, a prevenção em Medicina Veterinária tem como principal objetivo evitar o aparecimento de doenças nos animais, assim como interromper, e/ou evitar complicações resultantes do seu aparecimento. Por outras palavras, a medicina preventiva é um pilar na aplicação do conceito *One Health*, pois previne o aparecimento de

doenças nos animais e, naturalmente, noutros seres vivos (Nappier et al. 2017; Animal Health Europe 2021a)

A prevenção de doenças, preferível ao seu tratamento, promove tanto a saúde dos animais de produção, como dos animais de companhia, evitando o sofrimento dos mesmos e afetando positivamente a saúde pública. Isto porque quando os produtores implementam medidas preventivas, como protocolos de vacinação ou de biossegurança, estão a consumir práticas mais eficientes e sustentáveis no ponto de vista da sua produção, e consequentemente, a melhorar a qualidade dos produtos alimentícios que nos chegam ao prato (Animal Health Europe 2021a). O mesmo sucede ao nível dos animais de companhia. Também os detentores, enquanto membros da sociedade, reconhecem que ao adotarem medidas que já há muito são seguidas na Medicina Humana, e como tal, nas suas casas e pelas suas famílias - como higiene básica, *check-ups* de rotina, vacinação - sabem que estão a priorizar a saúde em detrimento da doença, e admitem que estas medidas são igualmente eficazes na saúde dos seus animais (Animal Health Europe 2021b).

### **1.1.1. Vacinação**

Uma das ferramentas mais importantes e utilizadas na prevenção de doenças, seja em Medicina Veterinária ou em Medicina Humana, é a vacinação (Animal Health Europe 2021a; 2021b).

A palavra “*vacina*”, do latim *vaccīna-*, «de vaca» (Infopédia [s.d]), foi assim designada após Edward Jenner, em 1796, ter inoculado o fluído de uma vesícula de varíola bovina na mão de um menino de 8 anos. Muito embora este tenha desenvolvido lesões típicas de varíola bovina, conseguiu debelar, 2 meses mais tarde, a infeção que veio a desenvolver pelo vírus da varíola humana (Day and Schultz 2014). Esta foi a primeira doença a ter uma vacina para a sua prevenção e controlo, o que permitiu que, a 9 de dezembro de 1979, a WHO comunicasse que a Varíola fora erradicada através de uma campanha de vacinação global (Fenner et al. 1988). Também Louis Pasteur deu o seu contributo para o progresso da imunologia, desenvolvendo vacinas para a cólera aviária (1879), antraz (1881), raiva (1885) e erisipela suína (1892) (Day and Schultz 2014). Segundo Sykes (2012), foi nos anos 50 do século XX, que as vacinas para cães e gatos começaram a ser introduzidas no mercado, contribuindo desta forma para a diminuição da incidência de determinadas doenças como a Esgana, a Parvovirose, a Hepatite Infeciosa Canina, a Panleucopenia Felina, entre outras. A raiva, causada por um *Lyssavirus*, pertencente à família *Rhabdoviridae*, para o qual também existe vacina, merece especial destaque, já que se trata de uma zoonose em que 95% dos casos diagnosticados no Homem têm na sua origem a mordedura do cão doméstico. Apesar de ser uma doença endémica e 95% dos casos ocorrerem no continente Africano e Asiático, devido à boa vontade política, às ações coordenadas entre todos os *stakeholders* envolvidos

e à promoção mundial da vacinação em massa, alguns países são indenes à doença, como é o caso de Portugal, cujo último caso de raiva animal autóctone ocorreu em 1960 (DGAV 2015; OIE 2020a). Por tudo isto, o segmento dos animais de companhia é aquele que detém maior quota de mercado nas vacinas, e desde então, a procura tem definido o seu crescimento. Em 2017, o seu valor mundial era de aproximadamente 7 biliões de dólares e é estimado que atinja 9 biliões em 2024 (Health for Animals 2019a). Contudo, e apesar do progresso na área da imunologia e virologia veterinária e dos benefícios cientificamente comprovados pela realização da vacinação nos animais de companhia e de produção, a verdade é que as taxas de vacinação não são as desejadas. No início dos anos 2000, começaram a surgir preocupações com a vacinação e os seus presumíveis malefícios, levando a que muitos pais optassem por deixar de vacinar as suas crianças (Health for Animals 2019a; Hussain et al. 2018). Homologamente, a Medicina Veterinária seguiu o mesmo rumo, tendo os detentores adotado comportamentos similares, refletindo a sua preocupação relativamente à segurança, necessidade e eficácia da vacinação nos seus animais (Cision 2015). Ainda assim, importa reter que a *compliance* ou a adesão dos detentores aos protocolos de vacinação, é imprescindível. Este movimento antivacinas estendeu-se um pouco por todo o mundo, transcendendo países, culturas e espécies, levando a WHO a apontá-lo como uma ameaça maior à saúde de todos, merecendo assim uma solução com base na abordagem *One Health* (Health for Animals 2019a; OIE 2020b). Apesar das medidas preconizadas pela indústria farmacêutica, no sentido de tranquilizar e reconquistar a confiança na vacinação, através da alteração de protocolos e da sua composição, a verdade é que esta descredibilização da vacinação ganhou força através da *internet* e das redes sociais, acessíveis a grande parte da população e sem qualquer tipo de filtro no que toca à informação partilhada, ou à falta dela (Davies et al. 2002; Keelan et al. 2007; Health for Animals 2019a).

Segundo o relatório *People's Dispensary for Sick Animals (PDSA) Animal Wellbeing*, 25% dos detentores afirmam que os seus animais não iniciaram a primovacinação, e destes, 20% afirmam que não acham necessário o recurso à mesma (PDSA 2018). Mas nem tudo remete para os animais de companhia; também os animais de produção estão a ser afetados com a falta de confiança na vacinação, tanto por parte dos produtores, como dos consumidores. Estes últimos, não reconhecem a relação estreita que existe entre animais vacinados e a segurança alimentar/segurança dos alimentos, e como consequência orientam as suas compras para o mercado "natural", evitando a compra de carne proveniente de animais vacinados (Health for Animals 2019a).

Relativamente aos produtores, existe uma preocupação crescente com a possibilidade de algumas vacinas poderem prejudicar a qualidade da carne produzida, receando por isso, algum impacto económico devido à sua utilização (Health for Animals 2019a).

A figura 1 mostra as seis principais barreiras à vacinação, isto é, barreiras que são sobretudo económicas, políticas, de inovação, regulatórias, de utilização, e barreiras sociais e de percepção (Health for animals 2019a).







**Figura 1 - Barreiras à vacinação** (Adaptada de Health for Animals 2019a).

Importa, ainda, referir que, ao contrário da Medicina Humana, que conta com o apoio da WHO para centralizar os dados, a saúde animal não possui uma fonte homóloga para obter as taxas de vacinação a nível global, pelo que tem de recorrer a fontes variadas como Organização Mundial para a Saúde Animal/ *World Organisation for Animal Health* (OIE), à academia e às empresas de saúde animal (Health for Animals 2019a). Contudo, e apesar do desenvolvimento tecnológico, dos avanços na investigação científica e nos meios de diagnóstico, ainda existem muitas doenças, cuja ameaça é emergente, e para as quais não existem vacinas. É necessário reunir esforços para que estas se tornem disponíveis à escala mundial, para que haja *compliance* ao nível dos profissionais de saúde e dos cidadãos, bem como uma maior clareza na comunicação acerca da eficácia e segurança dos medicamentos, mitigando as ideias dos movimentos antivacinas (Health for Animals 2019a).

A prevenção de doenças através da vacinação não só protege e promove a saúde dos animais e das pessoas, como também fortalece a economia, promove o uso responsável de antimicrobianos e cultiva práticas sustentáveis na produção animal (Health for Animals 2019a). Na figura 2, são apresentados alguns dos benefícios da vacinação animal.

**Figura 2 - Benefícios da vacinação animal** (adaptada de Health for Animals 2019a).

	A vacinação de animais saudáveis levam a uma redução nos gastos com tratamentos, menor perda de animais e consequentemente maior produtividade, que por sua vez gera mais lucros, premissa essencial para retirar os produtores da economia de subsistência, levando a benefícios sociais mais amplos.
	Cerca de 70% das doenças que afetam os humanos são zoonóticas, o que significa que protegendo os animais estamos a proteger também as pessoas.
	As vacinas ajudam a reduzir a pegada ambiental da produção animal, já que animais saudáveis são mais produtivos e eficientes, sendo necessários menos animais para a procura do mercado. A vacinação também limita a propagação de doenças, entre os animais de companhia e produção e os animais selvagens;
	A vacinação pode diminuir o consumo de antibióticos, uma vez que estes são utilizados para tratar infeções causadas por determinadas doenças, para as quais pode não existir uma vacina, sendo portanto, crucial apostar no seu desenvolvimento.

## 1.2 Introdução ao conceito *One Health* – Estaremos a falar de uma só saúde?

O Conceito de “*Uma Só Saúde*” ou *One Health*, como é conhecido internacionalmente, terá surgido há milhares de anos atrás. De facto, pode dizer-se que no período de 460 A.C – 377 A.C, começou a erguer-se o pensamento que viria a estruturar um conceito, tão importante para a nossa atualidade como este. Foi Hipócrates que escreveu “*a alma é a mesma para todos os seres vivos, muito embora o corpo de cada um seja diferente*”. Seguiram-se outros importantes filósofos e cientistas, como Rudolf Virchow, Robert Koch, Louis Pasteur, Aldo Leopold, Rachel Carlson, Pedro Acha and Calvin Schwabe, que através do exercício das suas profissões, contribuíram para a compreensão da interligação entre o Homem, os microrganismos, os animais, e o meio ambiente, e naturalmente, que a saúde humana e a saúde animal estão intimamente relacionadas com a saúde dos ecossistemas onde estes coabitam (Zinsstag et al. 2015; OIE 2020b). Salienta-se Rudolf Virchow (1821-1902), um ilustre patologista do século XIX que mostrou, desde cedo na sua carreira, interesse na ligação entre a Medicina Humana e a Medicina Veterinária, através dos seus estudos de *trichinella spiralis*, em suínos. Ficou também conhecido por introduzir o termo “Zoonose” para definir uma doença infecciosa que se transmite dos animais para o Homem (Centers for Disease Control and Prevention 2016). Outro patologista de renome – William Osler (1849-1919) – foi responsável pela criação do primeiro departamento de epidemiologia e saúde pública veterinária (CDC 2016). Dando continuidade a este legado no século XX, Calvin Shwabe (1927-2006), Médico Veterinário de formação, realizou notórias contribuições para o

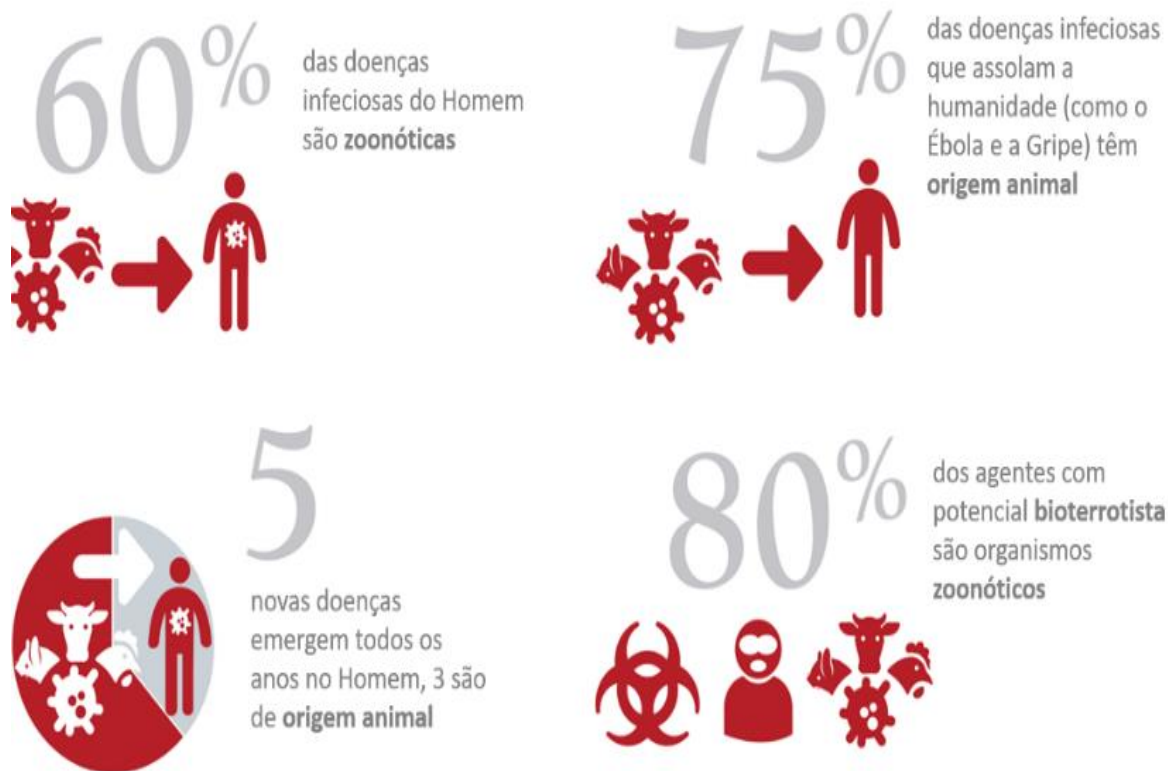
ramo da epidemiologia veterinária, através do estudo de doenças parasitárias transmissíveis ao Homem. Nas suas obras, Shwabe era, inquestionavelmente, um defensor do conceito *One Health*; introduziu o termo “Uma Medicina”, deu ênfase às semelhanças entre ambas as medicinas, animal e humana, e aos benefícios que a colaboração entre médicos e médicos veterinários traria, na prevenção, controlo e cura de doenças que afetam ambas as espécies (CDC 2016).

Se explorarmos a história desde a era pré-moderna à atualidade, o conceito de “*Uma Só Saúde*” nem sempre foi claro e definido, mas esteve presente desde muito cedo, já que foi através do estudo da anatomia dos animais que se descobriu, por exemplo, a circulação sanguínea. A medicina comparativa, impulsionada pelas dissecações em animais de Aristóteles, possibilitou que, anos mais tarde, fossem feitas extrapolações sobre a anatomia e fisiologia dos animais para o Homem, evidenciando por si só, uma abordagem *One Health* para a solução de um problema – a falta de conhecimento sobre o corpo humano (Zinsstag et al. 2015). Foi no início do século XXI, que o conceito “*One Health*” como o conhecemos foi introduzido definindo-se como uma abordagem interdisciplinar, multissetorial e colaborativa, seja a nível local, regional ou global, para alcançar a saúde e o bem-estar que advêm das interligações entre pessoas, animais e o meio ambiente (One Health Commission 2020). De uma forma sintetizada, este conceito diz-nos que a saúde animal e humana são interdependentes, estando assim ligadas à saúde dos ecossistemas onde se inserem (OIE 2020b). Para que se possa entender melhor esta abordagem e as suas aplicações, é importante reter a definição de “saúde”.

Segundo a WHO “a saúde é um estado completo de bem-estar físico, mental e social e não apenas a ausência de doença ou enfermidade” (WHO 2020a). Nesse sentido, a abordagem com base no conceito de “*Uma Só Saúde*” é essencial para dar respostas, não só em matéria de controlo de doenças, como também em matéria do bem-estar físico, mental e social (Hodgson and Darling 2011; Powell et al. 2018).

A iniciativa *One Health* é uma iniciativa que abrange todas as espécies, integrando a colaboração entre a Medicina Humana e a Medicina Veterinária. Esta colaboração entre profissionais de ambos os setores, que cooperam a múltiplos níveis, ajuda a promover a saúde ambiental, animal e humana (Hodgson and Darling 2011).

Uma das grandes problemáticas da tríade *One Health* são as zoonoses. Estas doenças podem afetar quer o Homem, quer os animais, disseminando-se entre eles (OIE 2020b). Na figura 3, encontram-se esquematizadas algumas das ameaças em torno deste tema.



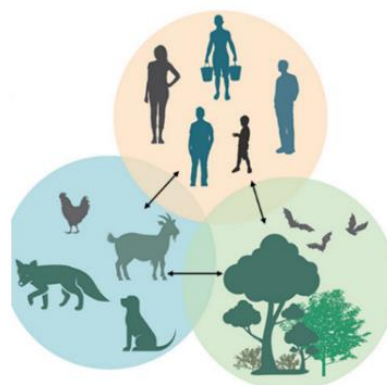
**Figura 3 - Relações entre as doenças de origem humana e animal** (Adaptada de OIE 2020b).

Como podemos constatar através da infografia acima, seria imprudente negligenciar que, de facto, existem doenças de origem animal com capacidade de disseminação na comunidade, das quais 75% são emergentes e 80% destas são capazes de causar danos ao nível de uma guerra biológica (Fialho 2017). É crucial reter então que algumas destas doenças, como a Gripe Aviária, a Raiva ou mesmo a Brucelose, são uma ameaça à saúde pública mundial (OIE 2020b). Outras doenças, nomeadamente as que se transmitem de pessoa para pessoa, também podem circular em animais ou possuir um hospedeiro reservatório animal (OIE 2020b), e como exemplo temos a mais recente pandemia à escala mundial, a COVID-19. O aumento, à escala mundial, destas doenças zoonóticas emergentes, está intimamente relacionado com as alterações climáticas, a expansão de áreas urbanizadas, a ocupação da Natureza por parte do Homem, o crescimento das viagens entre países e continentes e um maior contacto entre o Homem e os animais, dando enfoque aos animais de companhia (Reaser et al. 2008). Todos estes acontecimentos são o substrato necessário para o desenvolvimento de microrganismos patogénicos, assumindo novas formas e conquistando novos territórios. Posto isto, nas próximas linhas abordaremos as questões mais importantes sobre cada um dos pilares de “*Uma Só Saúde*”: o domínio ambiental, o domínio animal e o domínio humano (OIE 2020b).

# One Health

É a ideia de que a saúde das pessoas e a saúde dos animais estão ligadas ao ecossistema que partilham.

Protegendo **um**,  
protegemos **todos**.



[www.cdc.gov/onehealth](http://www.cdc.gov/onehealth)



Figura 4 - Os três domínios do conceito *One Health* (adaptada de CDC 2020).

## 1.2.1. O domínio Ambiental

### 1.2.1.1. O impacto das alterações climáticas

O planeta Terra tem sofrido contínuas mudanças, algumas delas influenciando seriamente os ecossistemas. Estas mudanças advêm, na sua grande maioria, de atividades antropogênicas e constituem uma ameaça à saúde ambiental (Lonnie 2014). Muito embora os holofotes estejam mais direcionados para a sustentabilidade, a verdade é que cada vez mais, a disrupção da harmonia dos ecossistemas tem também como consequência o aparecimento de determinadas doenças. Podemos, a título de exemplo, abordar a Doença de Lyme, cujo aumento de incidência na costa este dos Estados Unidos da América, resulta do impacto da atividade humana no meio ambiente. As florestas foram dizimadas pelo Homem, e os predadores que outrora as habitavam desapareceram. Este fenómeno levou a um aumento da população de veados e de *Peromyscus leucopus*, que são espécies portadoras de ixodídeos e *Borrelia spp.*, com a agravante de agora estas áreas serem urbanizadas (Lonnie 2014). Como o efeito protetor da biodiversidade foi eliminado, os animais que outrora foram hospedeiros de determinados microrganismos, já não existem, pelo menos naquele local, e assim sendo, as pessoas podem ser diretamente infetadas por microrganismos patogénicos aos que não estariam habitualmente expostos. Também devido à desflorestação, existem espécies que se viram forçadas a mudar de habitat em busca de alimento, constatando-se uma maior proximidade geográfica entre estes animais e o Homem, levando assim à transmissão de novas doenças, como foi o caso do vírus Nipah, documentado pela primeira vez em 1999 (Lonnie 2014; Chattu et al. 2018).

### 1.2.1.2. As doenças transmitidas por vetores

Estima-se que as doenças transmitidas por vetores contabilizem um total de 17% das doenças infecciosas que assolam o mundo, fazendo-se este peso sentir particularmente em zonas de risco como África ou Ásia (Faburay 2015). A elevada taxa de crescimento populacional, unida à crescente urbanização e industrialização de áreas que no passado pertenciam apenas à natureza, influenciaram a ocupação humana e a desflorestação. Como referido anteriormente, esta perda de biodiversidade leva a um aumento exposição entre o vetor e o hospedeiro pelo que as doenças transmitidas por vetores propagar-se-ão mais facilmente (Lonnie 2014). Importa ainda reter que as alterações climáticas também influenciam a transmissão destas doenças, já que é estimado que a temperatura global suba entre 1.0 – 3.5°C até 2100. Como consequência, o alcance geográfico destes vetores alterou-se e poderá agora abranger uma área muito mais vasta (Watson et al. 1995).

Estima-se que existam mais de 3 mil espécies de insetos, algumas das quais são particularmente eficientes como transmissoras de doenças. A Doença da Língua Azul, causada por um *Orbivirus* da família *Reoviridae*, é uma doença infecciosa transmitida por *Culicoides spp.* (DGAV 2020; Specter 2012). Este vírus afeta ruminantes e surgiu na Europa, associado ao aumento de temperatura, resultado das alterações climáticas que se fazem sentir globalmente (Lonnie 2014). Também a Febre do Vale do Rift, que originou uma epidemia em África, derivou do aumento da precipitação que, inevitavelmente, originou cheias, aumentando assim a população de insetos. No Bangladesh, a incidência de Cólera foi potenciada pelos tufões que ocorreram no país, proporcionando as condições ideais (cheias) para que *Vibrio cholerae* se multiplicasse no plâncton e infetasse a população (Lonnie 2014).

O meio ambiente e os ecossistemas que partilhamos entre espécies suportam toda a vida existente neles. As florestas filtram a nossa água, as abelhas e os pássaros polinizam as árvores e, inclusivamente, alguns animais funcionam como amortecedores para potenciais microrganismos patogénicos, protegendo assim os humanos. À medida que a sociedade vai experienciando globalmente as consequências das alterações climáticas, vai também percebendo que é fulcral abordar este assunto na perspetiva de “*Uma Só Saúde*” (Lonnie 2014).

### **1.2.2. O domínio Animal**

Muito embora as linhas que separam os três domínios sejam ténues, importa agora analisar o lugar que os animais ocupam no paradigma *One Health*. No que concerne aos artigos publicados acerca deste conceito, os animais são abordados nestes como “alimento”, como “modelos de experimentação animal”, como “fauna selvagem”, como “animais de produção” ou “animais de companhia”, também conhecidos por *pets* (Woods et al. 2018). Na realidade, ainda que todos sejam termos aplicados, e não menos importantes, no paradigma *One Health*, grande parte da literatura contextualiza os animais numa perspetiva antropocêntrica, não mencionando os benefícios que estes podem retirar de uma iniciativa interdisciplinar como esta (Woods et al. 2018). Talvez seja no âmbito das zoonoses que estes benefícios mais se afirmam, uma vez que também estes sofrem as suas consequências e, portanto, beneficiam do acesso a meios de prevenção e tratamento (Woods et al. 2018).

#### **1.2.2.1 As zoonoses**

Como previamente referido, cerca de dois terços das doenças infecciosas do Homem são zoonóticas e 75% das doenças emergentes inserem-se igualmente nesta categoria. Estas doenças, muitas vezes causadas por vírus, têm originado surtos nas últimas três décadas, enaltecendo assim a necessidade de uma abordagem *One Health* (EClinicalMedicine 2020). Como exemplo destes surtos, temos o Vírus da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), o Vírus da Síndrome Respiratória do Médio Oriente (MERS), o vírus do Ébola ou até mesmo o vírus da Gripe Aviária (EClinicalMedicine 2020). A longa lista de microrganismos patogénicos capazes de provocar este tipo de surtos representa apenas uma pequena fração dos que existem atualmente na natureza (Anthony et al. 2018). É, de facto, esta ameaça latente, das doenças passíveis de emergir, que requer uma iniciativa interdisciplinar, revigorada e sustentável para a sua deteção precoce, pois só aplicando os princípios *One Health* poderemos prevenir uma pandemia causada por uma ameaça como esta (Bird and Mazet 2018).

### **1.2.3. O domínio Humano**

Atualmente, a população mundial ronda os 7,6 biliões de pessoas e estima-se que poderá chegar aos 9,7 biliões em 2050, sendo que 90% deste aumento será alavancado pelos países em desenvolvimento (FAOSTAT 2019). De facto, estes países levantam preocupações no que diz respeito à falta de infra-estruturas dedicadas à saúde pública e animal necessárias para fazer frente às doenças que neles emergem (Lonnie 2014). Por outro lado, assistimos a uma sociedade globalizada, cujo motor principal de deslocações entre países e continentes é a economia global. Todavia, assistimos também a fenómenos migratórios de pessoas que procuram refúgio devido a confrontos políticos e sociais (Lonnie 2014). Adicionalmente, a

procura por viagens a título de lazer também aumentou, levando tudo isto a que mais de 1 bilhão de pessoas, por ano, se movimente entre continentes (Lonnie 2014). Esta movimentação transcende espécies e reflete-se também nos animais, vetores, comida e todo o tipo de comércio, criando assim oportunidades para a disseminação de microrganismos, de um local para outro (Lonnie 2014).

### **1.2.3.1 O papel dos animais de companhia na saúde e bem-estar dos seus detentores**

Como referido anteriormente, o aumento consecutivo do contacto entre espécies que no passado não partilhavam o mesmo habitat, e a invasão da natureza pelo Homem e a sua urbanização, potenciam o risco de determinados microrganismos patogénicos atravessarem a barreira entre espécies (Lonnie 2014). Vivem-se tempos incertos no que toca às alterações climáticas, às doenças para as quais não existem vacinas e até à emergência de bactérias resistentes a antibióticos, tudo isto numa altura em que o segmento mais vulnerável da população – os idosos – é cada vez maior (WHO 2015a). Não só a população mundial tem registado um crescimento, como também a esperança média de vida tem aumentado. Globalmente, o número de pessoas com mais de 80 anos triplicou entre 1990 e 2019, de 54 milhões para 143 milhões. Prevê-se que este número triplique novamente entre 2019 e 2050, atingindo os 426 milhões (UN 2020). Porém, com o envelhecimento surge também um maior risco de aparecimento de doenças mentais, estando este correlacionado com a discriminação e solidão (Singh and Misra 2009; Lyons et al. 2017). Contudo, e segundo o CDC (2017), o envelhecimento da população adulta está relacionado com um maior risco de desenvolver depressão. Neste contexto, os animais de companhia desempenham um papel fundamental no apoio a estas pessoas, e muitos são os benefícios que advêm da sua presença (Enmarker et al. 2012; Stanley et al. 2014). Mais uma vez, estes benefícios vêm reforçar a importância de uma abordagem baseada nos princípios *One Health*.

Muito embora seja amplamente reconhecida a importância que os modelos de investigação animal têm na progressão da medicina humana (Gammon 2012; Lequarré et al. 2011), a verdade é que existem outros benefícios, tanto no imediato como a longo prazo, que advêm dos laços entre o animal e o Homem (Takashima and Day 2014). A ligação entre Homem e animal define-se como uma relação dinâmica que tem influência ao nível psicológico e fisiológico, de ambas as espécies (Toohey et al. 2013. Wart-Griffin et al. 2018; Health for Animals 2021a). Relativamente aos animais de companhia, importa referir que a sua relação com as pessoas remete para o início da domesticação que, no caso do cão, poderá ter ocorrido há cerca de 30 mil anos atrás (Hunter 2018). Desde então, muitos artigos têm vindo a ser publicados acerca dos benefícios da interação entre as pessoas e os animais (Barker and Wolen 2008). Aliás, segundo a Associação Médico-Veterinária

*Americana/American Veterinary Medical Association (AVMA)*, os animais que prestam algum tipo de assistência, serviço ou mesmo os que estão envolvidos na Terapia Assistida por Animais (TAA), são uma fonte de ajuda, apoio e conforto, para as pessoas que deles necessitam (AVMA 2020a). Frequentemente, a sociedade não reconhece a diversidade no apoio que os animais podem prestar; por exemplo, alguns deles prestam assistência emocional (AVMA 2020a; 2020b). Neste caso, existe um animal encarregue de fornecer apoio emocional a indivíduos diagnosticados com distúrbios psicológicos (AVMA 2020b), e cujo impacto terapêutico é bastante positivo, aliviando muitas vezes os sintomas que os levaram a recorrer a tal ajuda. Desta forma, também os médicos veterinários desempenham um papel preponderante, tanto na escolha do animal adequado como na saúde e bem-estar do mesmo, trabalhando em simbiose com profissionais de saúde humana e cuidadores, de forma a chegar a um objetivo comum – providenciar a melhor assistência a pessoas com necessidades especiais (AVMA 2020a; Palley et al. 2010).

Em suma, a relação de afeto e partilha entre animais e os seus detentores, que se entrelaça de várias formas e ao longo dos anos, demonstrou ser benéfica nas suas diversas aplicações e contextos. Contudo, pode também representar uma fonte de partilha de microrganismos, alguns deles resistentes aos antimicrobianos (Dickson et al. 2019; Health For Animals 2020a).

## **CAPÍTULO 2 - A resistência aos antimicrobianos numa perspectiva *One Health***

### **2. A história dos antibióticos**

A teoria do germes, baseada nos trabalhos de Louis Pasteur e Robert Koch, foi um dos primeiros passos da humanidade na associação de microrganismos a doenças (Brunton et al. 2018). O progresso científico e social alcançado ao longo dos anos trouxe enormes melhorias na saúde de todos (Badash et al. 2017). Um dos marcos do progresso científico foi a descoberta dos antibióticos. Os antibióticos podem ser substâncias naturais, produzidas tanto por bactérias, como por fungos, ou podem ser substâncias sintéticas ou semissintéticas, e que têm a capacidade de inibir a multiplicação de bactérias ou mesmo de as eliminar, podendo assim contemplar o arsenal terapêutico de combate a uma infecção (Walsh 2003). Aqueles, cujo mecanismo de ação passa por inibir a multiplicação das bactérias, são chamados bacteriostáticos, enquanto aqueles que as eliminam, são chamados de bactericidas (Walsh 2003). Aliás, segundo Bentley and Bennett (2003), o termo francês “antibiose” foi utilizado primeiramente, em 1890, por Vuillemin, que já na altura classificava a sua ação como antagonista à da simbiose.

Ainda que a descoberta da penicilina tenha sido um marco, tanto na história da farmácia, como na história da medicina (Bell 2014), a verdade é que já os Egípcios, utilizavam extratos de plantas e bolores para tratar infecções bacterianas (Microbiology Society 2020a). Contudo, também a Medicina Tradicional Chinesa utilizava bolores e flor de soja para tratamento de feridas. Por outro lado, os Hindus aplicavam o bolor para o tratamento da disenteria (Araújo 2013). Em meados do século XIX, Paul Erlich, médico de formação, descobriu que alguns corantes como o azul-de-metileno, o vermelho de tripano ou mesmo o atoxil (derivado do arsénico) impregnavam cor em determinadas células bacterianas (Williams 2009). Em 1905, demonstrou através de experiências realizadas pela sua equipa de químicos, liderada por Alfred Bertheim, que o atoxil tinha algum efeito sobre *Trypanosomas spp.* Esta descoberta impulsionou a síntese de vários derivados do arsénico (Williams 2009). Neste sentido, foi precisamente um composto arsenica, sintetizado por Alfred Bartheim, em 1909, a arsefenamina, também conhecida por composto 606 ou *Salvarsan*, que veio traçar um novo rumo para o tratamento da Sífilis (Williams 2009). A Sífilis, doença causada por *Treponema pallidum* era, até então, tratada com mercúrio, altamente tóxico para o Homem (Abraham 1948). Erlich afirmava que tal se tratava de “quimioterapia”, e tanto o *Salvarsan* como o *Neosalvarsan* (menos tóxico e mais solúvel), durante cerca de 20 anos, foram as únicas armas terapêuticas no combate às infecções bacterianas (Gaynes 2017).

O termo “antibiótico” só foi utilizado 30 anos mais tarde, por Selman Waksman, microbiologista responsável pela descoberta de muitos antibióticos (Waksman 1947). Anos antes da produção de penicilina em massa, Domagk, um bacteriologista e patologista alemão,

inspirado nas descobertas de Ehrlich, começou a utilizar corantes azóicos combinados com o radical sulfonamida (Veloso 2006). Através das suas experiências, descobriu que ratos inoculados com *Streptococcus spp* e submetidos ao efeito de um desses compostos, continuavam vivos 48h após a inoculação, ao contrário do grupo de controlo (Veloso 2006). Em 1935, a substância foi registada sobre o nome de *Protonsil* (Veloso 2006). O *Protonsil* tinha efeito quando administrado em animais, porém o mesmo não se verificava *in vitro* (Gaynes 2017). Foram cientistas franceses que, nesse mesmo ano, descobriram que só uma parte de *Protonsil* era metabolizado em animais, a sulfonamida (Gaynes 2017). O progresso realizado neste campo deu lugar ao grupo terapêutico das sulfonamidas no qual podemos encontrar a sulfipiridina, o sulfatiazol e a sulfadiazina (Veloso 2006). Previamente à introdução da penicilina, a sulfonamida revelou grande eficácia contra algumas bactérias e foi particularmente utilizada durante a Segunda Guerra Mundial, merecendo por isso o seu reconhecimento (Davenport 2012). Mas foi em 1928 que, por mero acaso, se descobriu uma das ferramentas mais importantes na história das ciências da saúde (Gaynes 2017). O microbiologista Alexander Flemming tinha regressado das suas férias, quando reparou que a cultura de *Staphylococcus spp.* estava contaminada com um fungo, em torno do qual não existia crescimento bacteriano. Após isolamento do fungo, Flemming chegou à conclusão que existia algo a inibir o crescimento daquelas bactérias: a penicilina (Gaynes 2017). A penicilina, considerada por muitos o primeiro antibiótico, foi inicialmente desprezada pela indústria (Quinn 2013). Contudo, em 1941, dois cientistas de Oxford - Howard Florey e Norman Heatley – deram a conhecer o trabalho de Flemming aos oficiais dos Estados Unidos da América (Quinn 2013). Esta partilha de informação levou a que os cientistas e tropas americanas unissem esforços para produção em massa de penicilina. A produção, em larga escala, de penicilina serviu de modelo para futuras investigações no âmbito dos antibióticos, levando a importantes descobertas nos anos 40 e 50, como foram o caso da estreptomicina, do cloranfenicol, da eritromicina, da vancomicina, entre outros (Gaynes 2017).

## **2.2 O que é a resistência aos antimicrobianos?**

A resistência aos antimicrobianos é atualmente considerada, um dos grandes desafios do século XXI (Jensen et al. 2019). Como antes referido, desde a 2ª Guerra Mundial que os antimicrobianos têm sido utilizados na terapêutica de infecções bacterianas (Jensen et al. 2019). Contudo, toda a vez que um antimicrobiano é utilizado, as bactérias em que este atua poderão desenvolver resistência (Jensen et al. 2019). Devido à sua utilização massiva ao longo dos anos, os antimicrobianos têm-se vindo a tornar cada vez menos eficazes na luta contra as infecções bacterianas. Assim, a resistência aos antimicrobianos (RAM) tornou-se numa ameaça emergente (Jensen et al. 2019). A RAM ocorre quando microrganismos como as bactérias, fungos, vírus ou parasitas, desenvolvem resistência a substâncias antimicrobianas (FAO UN 2020). Apesar de ser um fenómeno passível de ocorrer naturalmente, a verdade é que este tem sido altamente impulsionado pelo uso indevido e indiscriminado de antimicrobianos (FAO UN 2020). Segundo a WHO (2018), a RAM tem vindo a crescer globalmente, através de novos mecanismos de resistência. Consequentemente, esta ameaça compromete a capacidade que os sistemas de saúde têm para tratar infeções como pneumonia, tuberculose, gonorreia ou doenças veiculadas pelos alimentos (WHO 2018). Devido à ineficácia dos antibióticos, estas tornaram-se difíceis ou até mesmo impossíveis de tratar (WHO 2018). Segundo a FAO UN (2020), existem algumas circunstâncias que podem potenciar o aparecimento das RAM, tais como: 1) excesso de utilização de antimicrobianos, 2) ausência de sensibilização para as boas práticas, que por sua vez pode levar à utilização irresponsável de antimicrobianos, 3) a utilização de antimicrobianos como promotores de crescimento, 4) aquisição de antimicrobianos de má qualidade através da internet, como por exemplo no mercado negro. Existe também evidência de que, em locais onde os antimicrobianos podem ser adquiridos sem prescrição médica, a ameaça das RAM é mais proeminente. O mesmo sucede em países que não seguem normas para a prescrição de antimicrobianos – estes são muitas vezes prescritos de forma pouco controlada e excessiva quer por médicos, quer por médicos veterinários (WHO 2018). Como resultado, o insucesso no tratamento de infeções tornou-se frequente, levando ao desenvolvimento de quadros de doença grave, prolongamento da doença, aumento da mortalidade, perdas na agricultura, entre outros (FAO UN 2020). Tudo isto tem repercussões socioeconómicas graves. Segundo um relatório elaborado pelo Grupo de Coordenação Interagências para a Resistência Antimicrobiana/ United Nations Interagency Coordination Group (IACG) para o Secretário Geral das Nações Unidas, as doenças resultantes da resistência aos antimicrobianos já matam, em todo o mundo, pelo menos 700 000 pessoas por ano. Neste número, estão incluídas 230 000 mortes por tuberculose multirresistente, e estima-se que, até 2050, este número possa aumentar para 10 milhões de mortes anuais, em todo o mundo (IACG 2019). Para a janela cronológica entre 2015-2050, este relatório aponta

ainda para a morte de cerca de 2,4 milhões de pessoas, em países com rendimentos elevados, caso não se atue preventivamente (IACG 2019). Contudo, e porque atualmente se vive um cenário de pandemia, importa reter que os danos económicos de uma crise de RAM são idênticos aos provocados pela crise financeira mundial de 2008-2009 (IACG 2019). Aquilo que se viveu na altura e que é, cada vez mais, uma realidade nos dias que correm, como o aumento drástico das despesas na área da saúde, o impacto gerado sobre o comércio a retalho e sobre a produção de alimentos e rações, e o aumento da pobreza e das desigualdades, pode vir a repetir-se caso a RAM não seja combatida (IACG 2019).

### **2.3 Mecanismos de resistência aos antimicrobianos**

De uma forma muito resumida, a resistência aos antimicrobianos pode ser dividida em: resistência intrínseca (inata) e resistência extrínseca (adquirida). A primeira resume-se à resistência que as bactérias possuem a certos compostos antimicrobianos, sem nunca terem contactado com os mesmos (Siddiqui 2017). Por exemplo, uma bactéria poderá sobreviver à ação da penicilina, que atua na parede celular das bactérias, se esta não possuir uma parede celular (Habboush and Guzman 2020). A segunda, a resistência extrínseca, ou adquirida, corresponde à incorporação de genes ou mutações que codificam a resistência no genoma das bactérias (Siddiqui 2017) e pode ocorrer por vários mecanismos (anexo 3).

### **2.4 O impacto da resistência aos antimicrobianos em contexto *One Health* – “Uma Só Saúde”**

Numa sociedade globalizada como a atual, importa reter que a RAM não conhece fronteiras, sejam elas entre espécies ou continentes. Assim, importa abordá-la de um ponto de vista multissetorial, tendo por base os princípios de “Uma Só Saúde” (WHO Regional Office for Europe 2020).

No até aqui descrito, evidenciámos que o meio ambiente, onde os animais e o Homem se inserem, desempenha um papel preponderante na saúde, comum a todos. Assim, e porque, em 2050, a resistência aos antimicrobianos será a principal causa de morte, ultrapassando o cancro (Yale - School of Public Health 2020) (anexo 4), importa compreender a importância que estes domínios assumem na seleção e disseminação de microrganismos resistentes aos antimicrobianos (FAO Resistance Working Group 2018).

### **2.4.1. O meio ambiente**

O meio ambiente está associado às RAM porque neste podemos encontrar bactérias comensais, algumas delas contendo genes que conferem resistência aos antimicrobianos. Além disso, o próprio meio ambiente constitui um recetor de descargas vindas da indústria, da agricultura, da pecuária, e, de uma forma geral, de atividades antropogénicas. Consequentemente, estas descargas amplificam aquilo que seria uma ocorrência natural. É certo que os antimicrobianos são utilizados em larga escala no Homem, nos animais de produção, nos animais de companhia, nas plantas, na aquacultura ou mesmo na apicultura. Esta utilização não se resume apenas ao seu tratamento, já que também são aplicados no controlo e profilaxia de determinadas doenças, e nalguns países, utilizados como promotores de crescimento (FAO Resistance Working Group 2018). Contudo, e dependendo do antibiótico, a percentagem da dose administrada que é absorvida e/ou metabolizada, numa pessoa ou animal, pode oscilar entre os 10% e os 80%, pelo que o remanescente é excretado no meio ambiente, através das fezes ou da urina (FAO Resistance Working Group 2018; FAO/WHO 2019). Os solos são assim contaminados, quer por resíduos antimicrobianos provenientes de fertilizantes agrícolas, como o estrume, quer por fluxos de resíduos provenientes de animais ou pessoas tratadas com antimicrobianos, que poderão também estar contaminados com microrganismos resistentes (FAO Resistance Working Group 2018). Muito embora existam estudos que demonstram o impacto negativo que a contaminação antimicrobiana exerce sobre os ecossistemas, a verdade é que este fenómeno é algo complexo. Vários fatores – bióticos e abióticos – exercem uma pressão seletiva sobre as RAM, nomeadamente a temperatura, a radiação solar, o pH, o tipo de solo presente, as características inerentes ao próprio microrganismo, como por exemplo a sua taxa de proliferação ou de que forma partilham genes resistentes entre si, ou mesmo quanto tempo permanecem os resíduos no ambiente. Tudo isto promove a instalação de contaminação antimicrobiana e o desenvolvimento de bactérias multirresistentes nos ecossistemas (FAO Resistance Working Group 2018; FAO/WHO 2019). De facto, existem diversas fontes deste tipo de contaminação. Importa destacar aquelas que mais contribuem: fábricas destinadas à produção de medicamentos, hospitais, águas residuais das estações de tratamento de água (ETAR) (Cartaxo 2015), lixo proveniente de atividades antropogénicas, que não é devidamente tratado, e resíduos provenientes da agricultura, aquacultura e pecuária. Ainda assim, e apesar de muitos países cumprirem com a regulamentação que impõe limites sobre a contaminação ambiental, a realidade é que é necessária mais investigação acerca da ecologia das RAM, nomeadamente no que toca à contaminação ambiental por parte de antimicrobianos ou mesmo de bactérias resistentes (FAO Resistance Working Group 2018; FAO/WHO 2019;).

### 2.4.2. A Produção Animal

A produção animal tem vindo a evoluir e a superar-se, cada vez mais, numa tentativa de satisfazer a procura do mercado e as necessidades de alimentação de uma população mundial em crescimento. Áreas como a sanidade, melhoramento animal, genética e nutrição evoluíram, e com elas evoluiu também a produção animal. O uso de antimicrobianos nos animais de produção beneficiou a indústria agroalimentar, já que permitiu a produção em grande escala e fez com que, um pouco por todo o mundo, a carne se tornasse economicamente acessível (Cromwell 2002; Niewold 2007)

Dito isto, é imprudente diabolizar o uso de antimicrobianos, já que, como supracitado, o seu impacto pode ser muito positivo, ao nível de uma saúde comum. Todavia, não deixa de ser verdade que a sua aplicação tanto na Medicina Humana, como na Medicina Veterinária, exerceu uma pressão seletiva na emergência de estirpes de bactérias resistentes. Nesse sentido, é necessário acautelar o seu uso, já que este poderá levar a um aumento da incidência de infeções causadas por bactérias resistentes, aumento da morbidade e mortalidade no Homem e nos animais, decorrentes da ineficácia dos mesmos como arma terapêutica (FAO 2016; Soares 2018). Inevitavelmente, os sistemas de saúde também são afetados de forma negativa .

Em 1999, os peritos do Departamento de Saúde e Serviços Humanos (HHS), da FDA e do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) afirmaram que estirpes resistentes de *Salmonella spp*, *Campylobacter spp*, e *E.coli spp.*, causadoras de doença no Homem, estavam relacionadas com o uso de antibióticos em animais (FDA 2005). A utilização de antibióticos para tratamento, prevenção ou promoção de crescimento em animais, abriu uma janela para a transmissão de bactérias e genes resistentes entre animais de produção e o Homem, isto é, através da cadeia alimentar (WHO Regional Office for Europe 2011). Naturalmente, esta transmissão, através dos géneros alimentícios, pode promover a infeção por bactérias resistentes. Porém, devido às trocas comerciais entre países, nomeadamente de animais e produtos que deles derivam, também as RAM migram do seu local de origem para outro, corroborando a tese de que não conhecem fronteiras (FAO 2016). A presença de estirpes resistentes de *Salmonella spp*. e *Campylobacter spp* nos alimentos está diretamente ligado à utilização de antimicrobianos em animais de produção. Por exemplo, ficou provado que a utilização de doses subterapêuticas de Avoparcina, em frangos, levou ao aparecimento de resistência à vancomicina no Homem, já que ambos pertenciam à mesma classe de antibióticos. O uso daquela molécula acabou por ser abolido na UE, em 1997 (Van den Bogaard et al. 1997; Singer et al. 2003; FAO 2016). Preocupações se levantam, também, no que diz respeito ao uso de antibióticos criticamente importantes, como é o caso das fluoroquinolonas. A sua utilização também está implicada no aparecimento de estirpes de *Salmonella spp*, nomeadamente de *Salmonella tiphymurum DT104* e *Campylobacter spp*.

resistentes, em infeções no Homem. Estas antibiorresistências estão associadas a uma maior frequência e durabilidade da hospitalização, prolongamento da infeção, falhas no tratamento e a um aumento do risco (em cerca de duas vezes) de mortalidade nos dois anos seguintes à infeção. Comparativamente às infeções suscetíveis aos antibióticos, as infeções por *Campylobacter spp.* resistente aos macrólidos, são mais propícias a quadros de doença invasiva e até à morte. Por todos os riscos até aqui mencionados, o uso de antimicrobianos deve ser acautelado e, nesse sentido, em 2006, a União Europeia (UE) proibiu o uso de antibióticos como promotores de crescimento. O propósito desta medida foi diminuir os riscos de infeções por bactérias multirresistentes e salvaguardar a saúde humana e animal. Na aquacultura, a implementação de vacinação provou ser eficaz no controlo de certas doenças e diminuiu a utilização de antimicrobianos (WHO Regional Office for Europe 2011; FAO 2016). Existem algumas estratégias que podem ser implementadas para diminuir o uso de antimicrobianos na produção animal. São elas o manejo adequado dos animais, quer no seu local de produção, quer no transporte para abate; produção de espécies autóctones, pois estas são mais resistentes às doenças ou stress; assegurar condições de higiene e biossegurança; implementar protocolos de vacinação animal e assegurar manejo nutricional adequado (FAO 2021).

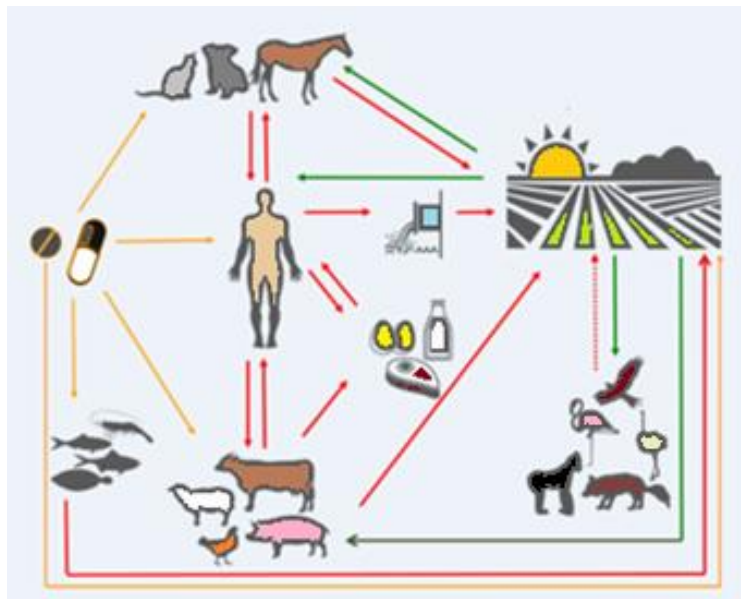
### **2.4.3. O Homem e os Animais**

No que até aqui descrito, existe não só uma forte presença dos animais de companhia nos lares dos seus detentores, como também uma tendência para a humanização dos mesmos, implicando muitas vezes um maior contacto de proximidade. Assim, importa agora analisar o impacto das RAM nesta perspetiva. Para tal, é fundamental perceber como ocorre a transmissão de bactérias multirresistentes entre detentores e animais de companhia (Pomba et al. 2016). Ao longo dos últimos anos, tem existido uma modificação do papel social dos animais. Na realidade, hoje a comunidade científica e a sociedade encontram-se mais sensibilizadas para a emergência de resistência antimicrobiana nos animais de companhia, cada vez em maior número, e para as suas repercussões na saúde pública. Uma das explicações para isso poderá ser o aumento de prescrição para animais de companhia, de antimicrobianos criticamente importantes para a Medicina humana. Contudo, também o contacto de proximidade entre detentor e animal desempenha um papel essencial neste aspeto (Costa et al. 2013). Com o evoluir da Medicina Veterinária, o número de animais geriátricos aumentou, o que poderá constituir também um risco para o aparecimento de RAM, já que os detentores apostam cada vez mais nos seus cuidados de saúde. Assim, não só vivem mais tempo, como também têm um historial médico maior, que poderá incluir o uso de antimicrobianos (Costa et al. 2013). Algumas destas bactérias, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Staphylococcus pseudointermedius* resistente à meticilina

(MRSP), ou mesmo *Enterobacteriaceae* produtoras de B-lactamases de espectro alargado (ESBL)/AmpC, têm sido isoladas em animais de companhia, tanto doentes, como saudáveis. A presença destes microrganismos compromete fortemente o resultado das terapêuticas instituídas (Pomba et al. 2016). Como referido, existe um contacto de proximidade entre os detentores e os seus animais. Assim, através de lambidelas, carícias, mordeduras, ou mesmo por contaminação dos alimentos e do ambiente partilhado (urina e fezes), estão reunidas as condições para que ocorra a transmissão de bactérias (Guardabassi 2004). Naturalmente, as crianças representam um grupo de risco, já que mantêm, frequentemente, um contacto próximo com os animais e os locais por onde estes passam (chão, tapetes) (Guardabassi 2004). Por outro lado, do ponto de vista dos cuidados de saúde animal, o impacto também é negativo, pois é provável que as infeções por bactérias multirresistentes obriguem a tratamentos mais dispendiosos. Tal facto poderá estar relacionado com a necessidade de realização de maior número de consultas de seguimento ou *follow-up*, de mais testes de sensibilidade antimicrobiana e de terapêuticas mais prolongadas (Weese et al. 2015).

Não menos importante é o impacto vivido ao nível das comunidades mais pobres. Segundo Collignon and Beggs (2019), foi evidenciado que existem determinantes sócio-económico-culturais capazes de influenciar a disseminação das RAM. Ainda segundo os mesmos autores, a falta de infra-estruturas e corrupção política constituem alguns desses determinantes. Ainda assim, sublinham que o contágio poderá ser um dos fatores com maior peso na propagação da resistência aos antimicrobianos nos países e está associado a maiores níveis destas. Não obstante, referem que para diminuir o peso do contágio na propagação da RAM, será necessário melhorar as condições de saneamento básico, acesso a água potável, melhorar a segurança dos alimentos e promover práticas de prevenção e controlo de doenças infecciosas (Collignon and Beggs 2019). De facto, nos países em desenvolvimento, a resistência às terapêuticas para doenças como a Tuberculose, a Malária ou mesmo a infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, tem um enorme impacto. Só no ano de 2013 foram registados 480 mil novos casos de Tuberculose, sendo que a maioria não beneficiou de tratamento (DGS/PPCIRA et al. 2019). Em contrapartida, na Europa e, de uma forma geral, nos países com sistemas de saúde desenvolvidos, tem vindo a crescer o número de doentes internados em cuidados intensivos, com um maior risco de adquirirem uma infeção por agentes multirresistentes. Nestes países existem tratamentos de segunda e terceira linha disponíveis, mas ainda assim o número de doentes com este tipo de infeções tem aumentado, bem como os custos associados ao seu tratamento. Esta variação entre países prende-se com as políticas de utilização de antimicrobianos. Na realidade, e apesar de, na medicina humana, o consumo mundial de antibióticos ter aumentado cerca de 40% na primeira década deste milénio, este número não representa os padrões de utilização em todos os países, existindo, inclusivamente, alguns em declínio (DGS/PPCIRA et al. 2019).

No contexto da atual crise pandêmica, importa referir que também a gestão da COVID-19 está intimamente ligada ao impacto das RAM. Assim, em países onde o uso de antimicrobianos é consideravelmente elevado, existe uma maior probabilidade de os pacientes internados por COVID-19 desenvolverem complicações devido a infeções secundárias por bactérias multirresistentes. Isto é particularmente importante, e devem ser por isso preconizadas normas de orientação, nomeadamente no que respeita à associação/associações de antibióticos a utilizar na terapêutica destes pacientes (Joint Programming Initiative On Antimicrobial Resistance 2020).



**Figura 5 - Vias de transmissão da resistência antimicrobiana** (adaptada de Tânia Salgueiro, citada por Amaro, Correia e Clemente 2020).

## 2.5 Sistemas de vigilância

Durante o estágio curricular surgiu a oportunidade de experienciar, em primeira mão, a importância dos dados, ou como são mundialmente conhecidos, *big data*, em contexto empresarial. Nesse sentido, contou com o apoio da equipa de Marketing para a elaboração de uma análise do programa de fidelização. A análise exaustiva destes dados permitiu à Virbac conhecer melhor os seus clientes, sejam eles em modelo *Business to Business (B2B)* ou *Business to Customer (B2C)*.

Através desta análise, a empresa passou a conhecer o número de detentores fidelizados, o montante gasto por eles e pelos CAMVs, o número de produtos e quais os mais vendidos nos CAMVs, se quem compra mais são as mulheres ou os homens, como estão a ser distribuídas as bonificações, entre outras informações. No final, a Virbac conseguiu otimizar os seus processos e serviços, permitindo desta forma compreender a importância que os dados têm para a tomada de decisões, independentemente do seu contexto. Seguindo a mesma linha de pensamento, e com o objetivo de apoiar e fundamentar as medidas no

combate às RAM, é imperativo que os órgãos decisores tenham acesso aos dados do consumo e vendas de antimicrobianos (Agência Europeia do Medicamento – *European Medicines Agency* [EMA] 2016). Na UE, a EMA é a responsável pela publicação desses dados referentes à Medicina Veterinária, através de um relatório que integra o projeto de Vigilância Europeia do Consumo de Antimicrobianos Veterinários - ESVAC (EMA 2016). No entanto, existem outros programas de vigilância consumo de antimicrobianos, como é o caso do Relatório anual referente aos compostos antimicrobianos para uso em animais (OIE). Para a vigilância da RAM, a nível mundial existe o Sistema Mundial de Vigilância da Resistência aos Antimicrobianos (GLASS) e a nível Europeu podemos contar o Relatório Sumário da União Europeia sobre a Resistência Antimicrobiana de bactérias zoonóticas em seres humanos, animais e alimentos, elaborado pela Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA) e o ECDC (WHO 2020b; EFSA 2021).

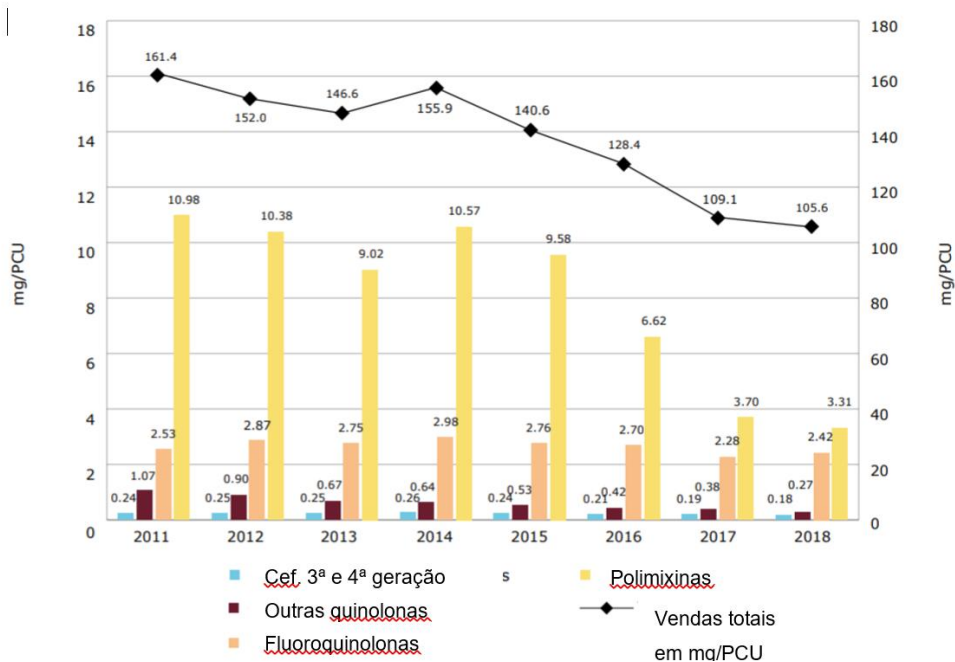
### **2.5.1. ESVAC - Plano de vigilância para o consumo de antimicrobianos em Veterinária/ *European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption***

O projeto ESVAC iniciou-se em 2009 e foi solicitado pela Comissão Europeia, numa tentativa de desenvolver uma abordagem para a comunicação dos dados sobre o uso de antimicrobianos entre os Estados Membros (EMA 2016). Desta forma, este relatório capacita os decisores políticos com dados objetivos, sendo possível, através dos mesmos, analisar as tendências de vendas de antimicrobianos em determinado país (EMA 2016); pelo que assume um papel relevante na crescente sensibilização para os desafios que advêm da resistência aos antimicrobianos, ajudando na elaboração de medidas de gestão da RAM (EMA 2016). Consequentemente, observou-se um decréscimo no consumo de antimicrobianos de uso veterinário e, naturalmente, na prevalência das RAM, nomeadamente em bactérias zoonóticas (EMA 2016). Em 2020, foi publicada a 10<sup>a</sup> edição do relatório do ESVAC que compila dados sobre as prescrições e vendas de antimicrobianos veterinários, de 31 países do Espaço Económico Europeu e da Suíça, entre 2010 e 2018 (EMA 2020). Algumas das conclusões mais importantes neste relatório são: 1) existe uma elevada discrepância entre países que registam menores vendas (2,9 mg/PCU) e aqueles com maiores vendas (466,3 mg/PCU), em 2018, 2) 30,7% das vendas foram de tetraciclina, 28,8% de penicilinas e 8,4% de sulfonamidas, 3) estas 3 classes de antibióticos contabilizaram um total de 67,9% das vendas nos 31 países 5) nos 25 países que forneceram informações das vendas de antimicrobianos entre 2011 e 2018, houve uma redução nas suas vendas de 161,4 mg/PCU para 105,6 mg/PCU (Gráfico 1), 6) no período de referência, houve uma queda superior a 5% em 18 destes países e, por outro lado, houve um aumento de 5% em 5 dos países e 7) houve uma

redução significativa das vendas entre os países que apresentavam maiores vendas, o que teve um impacto muito positivo na redução geral observada (34,6%) (EMA 2019).

Durante o período de 2011 a 2018, as vendas (mg/PCU) de cefalosporinas de terceira e quarta geração desceram 24,4%, bem como as vendas de polimixinas (69,8%) e fluoroquinolonas (4,2%). As restantes quinolonas sofreram um decréscimo de 74,4% (EMA 2020) (Gráfico 1).

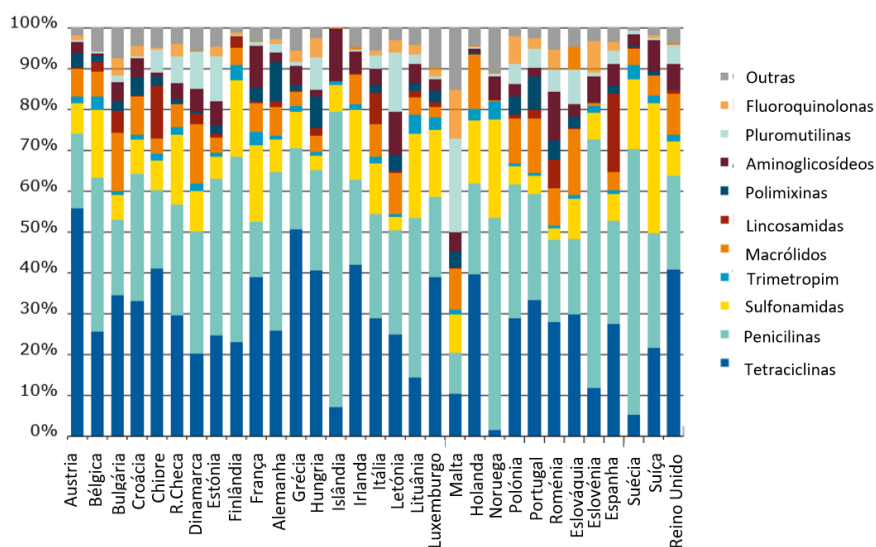
**Gráfico 1 - Vendas de várias classes de antimicrobianos, em 25 países da Europa, entre 2011 e 2018** (adaptada de EMA 2020).



Relativamente ao panorama europeu e nacional, podemos observar que, em 2018, as classes de antimicrobianos mais vendidas, foram as tetraciclina e as penicilinas (Gráfico 2). Ainda no mesmo período e referente aos animais de produção, comparando as vendas de cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, fluoroquinolonas e polimixinas, concluímos que em Portugal se venderam mais polimixinas do que as restantes classes mencionadas. Segundo a 10ª edição do ESVAC, em 2018, Portugal foi dos países com maior número de vendas de antimicrobianos em animais de produção, com 186,6 mg/PCU (mg de princípio ativo por unidade de correção de população), ficando só atrás do Chipre, Itália e Espanha. Como os sistemas de produção animal não são iguais em todos os países, a realidade portuguesa deve ser comparada à do sul da Europa. Assim, Portugal está francamente melhor que dois dos maiores países desta região, Espanha (219,2 mg/PCU) e Itália (244 mg/PCU) (EMA 2020; Moreira da Silva 2020a). Ainda referente ao mesmo grupo de animais, em território nacional, é possível verificar que as pré-misturas foram as formas farmacêuticas mais vendidas (cerca de 52% são tetraciclina), seguidas das soluções orais/pó solúvel (EMA 2020). Apesar de as

tetraciclina representarem a classe de antimicrobianos mais vendida em Portugal em animais de produção, a verdade é que a sua venda tem diminuído ao longo dos anos. Contudo, em 2018 houve um aumento de vendas nesta, e noutras classes de antimicrobianos (EMA 2020), o que é justificado, segundo Jorge Moreira da Silva 2020a, pela subnotificação dos dados em 2017 (os números eram inferiores à realidade). Assim, o mais acertado será fazer a média ponderada entre 2017 e 2018 (160 mg/PCU) e compará-la ao resultado de 2016, que foi de 208 mg/PCU. Desta forma percebemos que existe uma tendência para o decréscimo do uso de antimicrobianos nos animais de produção (Moreira da Silva 2020a).

**Gráfico 2 – Distribuição percentual das vendas totais de antimicrobianos, por classe, em mg/PCU, referentes a 31 países europeus, em 2018 (adaptada de EMA 2020).**

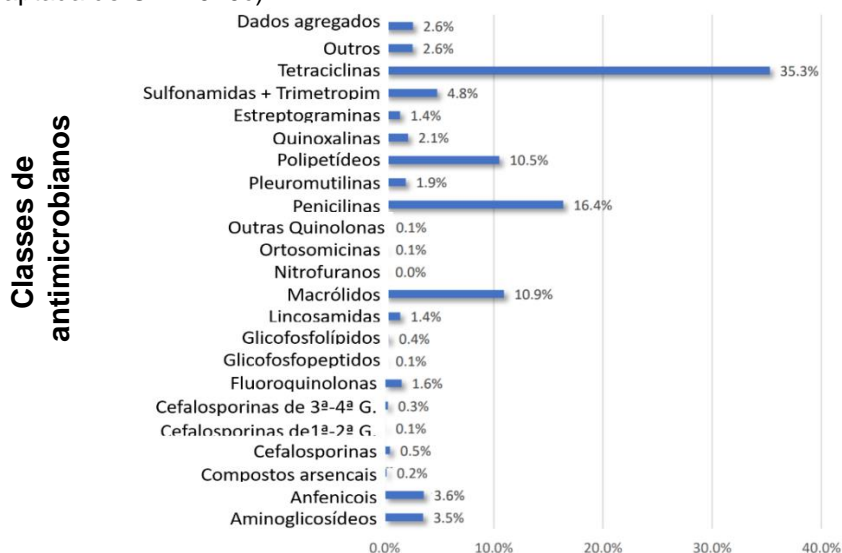


No que concerne aos animais de companhia, o ESVAC considera que a forma farmacêutica “comprimidos” é representativa deste grupo de animais. Em Portugal, em 2018, as Penicilinas foram a classe de antimicrobianos de uso veterinário mais vendida, sob a forma de comprimidos. De uma forma geral, na Europa, a realidade foi semelhante (EMA 2020).

## 2.5.2. Relatório anual referente aos compostos antimicrobianos para uso em animais (OIE)

Paralelamente também a OIE tem vindo a desenvolver esforços no combate à RAM, afirmando-se como uma das grandes líderes mundiais nesta iniciativa (OIE 2020c). Nesse sentido, para além de apresentar normas de orientação para a utilização responsável de antimicrobianos, foi também responsável pela criação de uma base de dados internacional referente ao consumo de antimicrobianos de uso veterinário (OIE 2020c). O relatório anual de vendas de antimicrobianos destinados ao uso em animais, contempla 4 anos de recolha de dados, e resulta da colaboração da OIE e 153 países membros (n=182; 84%). Nesta 4ª edição, o uso global de antimicrobianos foi ajustado à biomassa animal para 2016, e fornece uma análise a nível global e regional. No que concerne aos antimicrobianos usados como promotores de crescimento, até ao ano de 2018, um total de 118 países (n=153; 77%) não utilizaram antimicrobianos para este fim, independentemente de terem alguma legislação ou restrição em vigor referente à matéria. Segundo o relatório, a região das Américas é aquela que tem um maior número de países a utilizar antimicrobianos como promotores de crescimento e, em contrapartida, a Europa, que tem vindo a trabalhar neste assunto ao longo dos anos, reflete o seu contínuo trabalho e boas práticas no diminuto número de países (apenas 1) que utiliza antimicrobianos como promotores de crescimento (OIE 2020c). À semelhança da realidade europeia, este projeto também mostra que as tetraciclinas ocupam um lugar de destaque no que toca ao seu consumo global (Gráfico 3) (OIE 2020c). A estimativa global de utilização de antimicrobianos, em 2016, em 92 países, ajustada à biomassa animal foi de 144,39 mg/kg, evidenciando um decréscimo em relação ao relatório anterior, cuja estimativa global de utilização de antimicrobianos, em 2015 e em 91 países, ajustada à biomassa animal, foi de 168.75 mg/kg (OIE 2020c).

**Gráfico 3 – Frequência relativa de classe de antimicrobianos utilizados em animais, em 93 países (adaptada de OIE 2020c).**



## **2.6. O contributo da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV)**

Em 2011, a DGAV assinou a “Aliança Portuguesa para a Preservação do Antibiótico”, comprometendo-se assim a erradicar a má utilização do antibiótico, as más práticas de manejo animal, promovendo assim as boas práticas expressas na Plataforma Europeia para um Uso Responsável de Medicamentos em Animais (EPRUMA) (Ponte 2013, 2017). Esta plataforma, fundada em 2005, aposta no desenvolvimento e promoção das boas práticas no que concerne à utilização de medicamentos veterinários, sendo uma aliada na prevenção e controlo de doenças que afetam os animais (EPRUMA [s.d]). O compromisso da DGAV é extensivo a outros Programas Nacionais, pois já em 2013, a DGAV tinha implementado, por sua iniciativa, o “Plano de Ação Nacional para a Redução do Uso de Antibióticos nos Animais” (Ponte 2013, 2017). Este plano assentou em dois pilares: a defesa da sustentabilidade e eficácia dos antimicrobianos e a proteção da saúde pública, reduzindo a pressão seletiva nas RAM. O plano, que decorreu por um período de 5 anos, consistiu no reforço da regulação e fiscalização das medidas previstas na legislação aplicável aos medicamentos veterinários, que se estendeu a todos os quadrantes da sociedade envolvidos, como foi o caso de médicos veterinários, farmacêuticos, retalhistas, produtores, consumidores, academia e indústria. Também a investigação e inovação tecnológica foram incentivadas com a implementação deste plano, nomeadamente para serem aplicadas no desenvolvimento de alternativas ao uso de antimicrobianos nos animais. Este projeto, demonstrou claramente a importância e compromisso da saúde animal para a saúde pública (Ponte 2017).

Em linha com as recomendações das instituições internacionais, também Portugal tem vindo a apostar na consciencialização para o uso prudente de antimicrobianos. Nesse contexto, nasceu o Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos. Este plano, elaborado pela Direção-Geral da Saúde (DGS), pela Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) e pela Associação Portuguesa do Ambiente (APA), define atividades, metas e objetivos a alcançar no âmbito desta temática, no período entre 2019 e 2023 (DGS/PPCIRA et al. 2019).

## **2.7 O papel da Indústria Farmacêutica**

### **2.7.1. Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica de Medicamentos Veterinários – APIFVET**






Fundada em março de 2018, a Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica de Medicamentos Veterinários (APIFVET) intitula-se como uma voz autónoma e independente na indústria farmacêutica veterinária nacional. As empresas de medicamentos veterinários decidiram, em 2017, abandonar a sua congénere Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA), já que, segundo Jorge Moreira da Silva, presidente da APIFVET, esta não só não tinha representante do setor animal, como também precisava de mais

autonomia e o próprio país não tinha nenhuma associação da indústria de medicamentos veterinários. O presidente da Associação refere ainda que a legislação para os medicamentos de uso humano e uso veterinário estão a divergir entre si, cada vez mais, ainda que nalguns pontos possam ser comuns. Este foi um outro motivo que suportou a criação da APIFVET (Costa 2018). Atualmente, a APIFVET representa cerca de 90% da indústria farmacêutica de medicamentos veterinários e conta com 18 empresas associadas (APIFVET 2018a). A missão da APIFVET prende-se com a melhoria da saúde animal e a demonstração aos seus *stakeholders*, que esta merece a sua confiança. Assim esta rege-se por quatro valores essenciais que se refletem nas suas ações: a transparência, a cooperação, a confiança e a proteção (APIFVET 2018b). À luz destes princípios, a APIFVET, em parceria com a DGAV e a OMV, promoveu, por todo o país, um roteiro de sensibilização para a resistência aos antimicrobianos, o qual foi infelizmente interrompido pela pandemia que se instalou (Moreira da Silva 2020b). Ainda assim, a associação continua a participar de forma ativa na gestão de ambas as crises – a RAM e a COVID-19. A APIFVET, a DGAV e Associação Portuguesa dos Industriais de Alimentos Compostos para Animais (IACA) - participaram num *webinar*, organizado pela Abreu Advogados, em que um dos principais pontos foi o de que não há segurança alimentar sem segurança dos alimentos, e não há segurança dos alimentos sem o uso responsável de antimicrobianos. Contudo, devido ao facto de a Europa querer implementar, cada vez mais, práticas de produção sustentáveis e em meta com os Objetivos de Desenvolvimento do Milénio (2015-2030), Portugal está fortemente dependente das importações (Moreira da Silva 2020b). No que diz respeito às vacinas, a Europa não depende de terceiros, porém, no que concerne aos antibióticos e antiparasitários, o grau de dependência é considerável e levanta preocupações. Ainda segundo o mesmo responsável, o maior problema levanta-se para Portugal, já que este é um país periférico e poderá apresentar falhas de stock, que poderão não ocorrer noutros países europeus de maior peso (Moreira da Silva 2020b).

### **2.7.2. Health for Animals**

A *Health for Animals*, da qual a APIFVET faz parte, representa a indústria e as empresas que operam na área da saúde animal, a nível mundial (Health for Animals 2020b). A missão desta organização é promover um melhor entendimento perante a saúde animal e o conceito *One Health* – “*Uma Só Saúde*”. A organização lançou, em 2017, o “Compromisso dos Antibióticos”, o qual veio reforçar os 5 princípios (tabela 1) que esta defende, juntamente com os seus *stakeholders*, no que concerne à resistência aos antimicrobianos (Health for Animals 2019b). Estes princípios constituíram a base para a elaboração do “Roteiro para a Redução da Necessidade de Antibióticos” que define medidas a cumprir até 2025.

**Tabela 1 - Os 5 princípios do Compromisso de antibióticos** (adaptada de Health for Animals 2019b).

	<b>Princípio 1</b>	Proteger a saúde e bem-estar animal numa perspetiva <i>One Health</i> ;
	<b>Princípio 2</b>	Utilizar antimicrobianos de forma criteriosa e responsável;
	<b>Princípio 3</b>	Promover a prevenção de doenças e o acesso aos cuidados de saúde;
	<b>Princípio 4</b>	Investir no desenvolvimento de novos produtos para prevenção e tratamento de doenças;
	<b>Princípio 5</b>	Aumentar o conhecimento, transparência e comunicação.

A *Health for Animals* e os seus associados, que representam mais de 85 % da indústria farmacêutica, consideram que para preservar a eficácia dos antibióticos o investimento e investigação deverão ser alocados nas seguintes áreas: Prevenção (anexo 5), Detecção (anexo 6) e Tratamento (anexo 7) (Health for Animals 2019b).

## **2.8 Antimicrobial Stewardship – Programa de gestão de uso racional de antimicrobianos em Medicina Veterinária**

O conceito de “*Antimicrobial Stewardship*” define-se pelo conjunto de ações adotadas pelos Médicos Veterinários, bem como por outros profissionais de saúde envolvidos, com o objetivo de preservar a eficácia e disponibilidade dos antimicrobianos, através de supervisão e tomadas de decisão responsáveis no que concerne à saúde animal, ambiental e humana. A gestão envolve manutenção da saúde e bem-estar animal, através da implementação de medidas preventivas e estratégias de gestão, prevenindo assim as doenças mais comuns. A manutenção da saúde e bem-estar animal também é alcançada com recurso a uma abordagem baseada na evidência científica, aquando da tomada de decisões sobre o uso de antimicrobianos. Ainda assim, a escolha do antimicrobiano a usar deverá ser feita criteriosamente, com um acompanhamento contínuo dos resultados da terapêutica e respeitando sempre os recursos do detentor do animal (AVAMA 2018). Contudo este conceito vai para além dos Médicos Veterinários como podemos verificar na figura 6.



**Figura 6 – Elementos intervenientes no conceito de *Antimicrobial Stewardship* em Medicina Veterinária** (adaptada de Giguère et al 2013).

Para que o “*Antimicrobial Stewardship*” seja implementado de uma forma eficaz, é imperativa a criação de uma equipa multidisciplinar para o efeito (anexo 8) (Grupo de Interesse em Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar 2018). Os princípios apresentados na Tabela 3 poderão servir de modelo para desenvolver um plano de gestão de antimicrobianos em contexto de prática clínica Médico-Veterinária (AVMA 2018).

**Tabela 2 – Princípios-modelo para desenvolvimento de um plano de *Antimicrobial Stewardship* em contexto de prática clínica Médico-Veterinária** (adaptada de AVMA 2018).

1. Compromisso na gestão de antimicrobianos	2. Defesa de um sistema de saúde animal que aposte na prevenção de doenças
Envolver todos os <i>stakeholders</i> na gestão dos antimicrobianos.	Identificar barreiras para melhorar a prevenção de doenças.
Desenvolver planos de gestão que se dediquem à prevenção de doenças e que otimizem a prescrição, supervisão e administração de antimicrobianos.	Trabalhar com os clientes para adotar medidas preventivas para minimizar a necessidade do uso de antimicrobianos. Estas medidas incluem higiene, biossegurança e controlo de infeção, nutrição e programas de vacinação.
Identificar situações que são tratadas frequentemente com antimicrobianos e devam ser tidas em contas no plano de gestão.	Considerar alternativas aos antimicrobianos.

Demonstrar o compromisso avaliando sistematicamente os resultados da terapêutica antimicrobiana.	
Nomear um ou mais responsáveis pela implementação do plano de gestão de antimicrobianos.	
<b>3. Selecionar e utilizar antimicrobianos de forma criteriosa</b>	<b>4. Avaliar as práticas de uso de antimicrobianos</b>
Identificar barreiras à prescrição e utilização corretas de antimicrobianos.	Promover o desenvolvimento de um programa para avaliação da prescrição de antimicrobianos na prática clínica Médico-Veterinária.
Utilizar uma abordagem baseada na evidência para diagnosticar e determinar se a utilização de um antimicrobiano é indicada.	Assegurar que o feedback é fornecido aos Médicos Veterinários.
Instituir uma terapêutica antimicrobiana de forma documentada.	Apoiar a análise e partilha de dados relativos ao uso de antimicrobianos, tendo sempre em conta a política de dados.
Para o uso criterioso de antimicrobianos utilizar as mais recentes orientações na matéria.	Convidar os clientes a identificar barreiras para a implementação de programas de gestão de antimicrobianos.
Avaliar os resultados da terapêutica antimicrobiana.	
<b>5. Educar</b>	
Fornecer os recursos necessários e promover o desenvolvimento de experiência e de um ramo dedicado ao <i>antimicrobial stewardship</i> .	
Manter uma atualização constante das estratégias para a prevenção de doenças, alternativas ao uso de antimicrobianos, e para a seleção e utilização de antimicrobianos.	
Avaliar e implementar as orientações existentes para o uso de antimicrobianos.	
Educar o cliente em relação ao tema, incluindo as condições em que o uso de antimicrobianos não é recomendado.	
Apoiar a investigação em matérias como o uso de antimicrobianos e a RAM.	

## PARTE II - ESTUDO DE CASO: A RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NUMA PERSPETIVA *ONE HEALTH* E A PROPOSTA DE UMA FERRAMENTA DE APOIO À PRESCRIÇÃO E USO JUSTIFICADO DE ANTIMICROBIANOS DE USO VETERINÁRIO

### 1. Contextualização e objetivos

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, *One Health* é um conceito e uma abordagem para projetar e implementar programas, políticas, legislação e pesquisa em várias áreas que devem comunicar e trabalhar em conjunto para alcançar melhores resultados na saúde pública. As áreas de trabalho nas quais a abordagem de *Uma só Saúde* é particularmente relevante são a segurança alimentar e dos alimentos, o controle de zoonoses, o combate à resistência aos antibióticos, o que se traduz em qualidade de vida para todos os seres vivos e meio ambiente (WHO 2017).

Desta forma, é necessário um esforço colaborativo de diferentes áreas e instituições locais, nacionais e globais, de modo a desenvolverem e emanarem orientações, regulamentos e políticas para que sejam implementadas boas práticas de saúde para as pessoas, animais de companhia, animais de produção, vida selvagem, plantas e meio ambiente.

Tendo em conta o descrito, esta dissertação tem como objetivo principal:

- Aferir as novos conceitos na saúde animal de forma a fornecer uma ferramenta para orientar e uniformizar a prescrição e uso justificado de antimicrobianos.

E como objetivos específicos:

- Clarificar conteúdos essenciais para compreensão do problema da resistência aos antimicrobianos.
- Sintetizar a informação relativamente ao tema e apresentar as principais medidas adotadas pela indústria e entidades reguladoras que serviram assim de suporte à elaboração de uma ferramenta de apoio à prescrição e uso justificado de antimicrobianos de uso veterinário.

### 2. Materiais e Métodos

Para atingir os objetivos desta dissertação de mestrado e apurar os dados apresentados no presente estudo recorreu-se sobretudo a fontes de informação como as bases de dados *Pubmed*, *Google Scholar* e *Science Direct*, bem como repositórios de documentos digitais. A pesquisa realizada, que decorreu no período de 01/03/2020 a 31/11/2020, teve por base palavras-chave como “*veterinary medicine*”, “*pharmaceutical industry*”, “*one health*”, “*antimicrobial resistance*”, e foram utilizados operadores booleanos como o “*and*”, o “*or*” e o “*not*”. Após a pesquisa, a seleção inicial efetuou-se com base na data de publicação, nos resumos e títulos da informação disponível, identificando-se os artigos potencialmente elegíveis. Definidos estes, foram analisados na sua globalidade os artigos

selecionados de acordo com as palavras-chave definidas previamente. Da mesma forma, compareceu-se a diversos seminários e *webinars* referentes à temática, de onde se obteve conhecimento sobre diversos planos e orientações que as entidades competentes estão a desenvolver no âmbito desta temática. Além disso, aplicaram-se os conhecimentos e a experiência que se adquiriu durante o estágio curricular na Virbac de Portugal Laboratórios, Lda. Posteriormente analisou-se toda a informação recolhida para a elaboração da ferramenta de apoio à prescrição de antimicrobianos de uso veterinário proposta nesta dissertação.

### **3. Resultados – Interpretação e discussão**

Dos dados recolhidos para a elaboração da dissertação, destaca-se nesta secção a informação que se considerou pertinente para a contextualização da Medicina Veterinária e da Indústria Farmacêutica em matéria da implementação do conceito *One Health*, bem como, em matéria das questões relacionadas com a resistência aos antimicrobianos.

#### **3.1 PNCRAM - Plano Nacional de Combate à Resistência aos antimicrobianos**












A RAM, pela ameaça que constitui a diversos níveis, nomeadamente na mortalidade e morbidade na Medicina Veterinária, é considerada uma questão prioritária na agenda de vários governos e organizações (Weese et al. 2019).


Esta relevância deve-se ao facto da estagnação da descoberta de novas moléculas de antibióticos, levando a que as diversas instituições e *stakeholders* reúnam esforços conjuntos, de modo a implementar planos de ação que visam uma utilização responsável dos antimicrobianos. Para endereçar este problema a nível internacional foram delineados o Plano de Ação Europeu Contra a Resistência aos Antimicrobianos, o Plano de Ação Global e a Aliança Tripartida, que engloba a FAO, a OIE e a WHO. Todos estes planos têm como objetivos comuns, sensibilizar e atuar ao nível da RAM e preservar a eficácia dos antimicrobianos (HM Government 2019).






No contexto nacional, desde 2011 que a DGAV tem demonstrado o seu interesse em contribuir para a causa, e mais recentemente, em 2019, assinou em conjunto com a DGS e APA, o Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023 [PNCRAM] (DGS/PPCIRA et al 2019).

Das 27 medidas propostas, 13 estão sob a alçada da DGAV, evidenciando assim a importância das competências do Médico Veterinário no combate à RAM. Este plano foi tido em consideração na elaboração da ferramenta de apoio à prescrição de antimicrobianos de uso veterinário.

**Tabela 3 – Metas preconizadas no âmbito do PNCRAM para 2023 (adaptada de DGS/PPCIRA et al 2019).**




<b>Domínio</b> (Humano, Animal ou Ambiental)	<b>Metas a atingir até 2023</b>	<b>Estado de efectivação</b>
	Cumprimento do despacho nº15423/2013, que cria os grupos de coordenação regional e local do PPCIRA	Constituição CGL PPCIRA: 100% nos hospitais, ACES e UCCI públicos e privados, Implementação do PAPA: 95% dos hospitais públicos, 75% ACES, 75% das UCCI; 75% dos hospitais privados.
	Cumprimento do Despacho n.º 3844-A/2016, que determina a criação de um grupo de trabalho que integra a DGS, o Instituto Ricardo Jorge, o Infarmed e a Administração Central do Sistema de Saúde, no âmbito do PPCIRA.	75% por nível de cuidados.
	Dinamização da Aliança Portuguesa para a Preservação do antibiótico.	Conseguida.
	Funcionamento do Sistema de Vigilância Epidemiológica das RAM.	De acordo com a Norma da DGS, 100% hospitais públicos.
	Emissão e revisão de normas nacionais.	Normas básicas em Controlo de infeção, normas para a maioria das infeções bacterianas mais frequentes e prevenção da ILC.
	Consumo de antibióticos na comunidade.	17,00 DHD (Doses Diárias Definidas p/1000 habitantes)
	Consumo de carbapenemos nos hospitais.	< 1 DHD
	Resistência a meticilina em <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) em estirpes invasivas.	35%
	Resistência a carbapenemes em <i>Klebsiella pneumoniae</i> .	<15%
	Incorporação da RAM nos currícula de medicina e enfermagem.	Implementado em 100% dos cursos públicos.
	Incorporação da RAM nos currícula de medicina e enfermagem veterinária.	Implementado em 50% dos cursos públicos.

	Oferta formativa incluindo o tema da RAM para médicos veterinários e produtores.	Pelo menos uma em cada Região, por ano.
	Avaliação de RAM em agentes zoonóticos no âmbito dos planos em curso ( <i>Brucella abortus</i> , <i>B. melitensis</i> , <i>Mycobacterium bovis</i> , <i>Salmonella</i> ).	Em pelo menos 20% dos isolados.
	Guias de Boas Práticas para a redução da necessidade do uso de Antibióticos e para o seu uso responsável.	Pelo menos um guia para cada uma das espécies (ruminantes, suínos, aves e coelhos).
	Inclusão do tema na visita veterinária de epidemiovigilância e distribuição de folhetos informativos.	Registo do tema em 50% das visitas veterinárias.
	Implementação de sistemas de registo e avaliação de biossegurança em explorações pecuárias.	Pelo menos em 50% das explorações de aves e suínos da classe 1 e 2 REAP.
	Adoção de normas nacionais no âmbito dos medicamentos veterinários.	Avaliação e adoção de normas nacionais de execução das futuras disposições da UE relativas a medicamentos veterinários.
	Adoção de normas nacionais no âmbito dos alimentos medicamentosos.	Avaliação e adoção de normas nacionais de execução das futuras disposições da UE relativas a alimentos medicamentosos.
	PVAMAA - Plano de vigilância para controlo das doses terapêuticas e transferência inevitável de antimicrobianos em estabelecimentos do setor dos alimentos para animais.	Avaliação de todo o universo de fabricantes de alimentos medicamentosos para eliminação ou redução para teores de contaminação cruzada legalmente estabelecidos para resíduos de antimicrobianos em alimentos compostos para todas as espécies animais/fases de desenvolvimento visadas.
	Redução do uso de colistina em medicina veterinária.	5mg/PCU, até 2021.
	Monitorização do uso de antibióticos em bovinos.	Implementação de procedimento de acordo com as normas da ESVAC, até final de 2019.
	Implementação do PVRAM nos géneros alimentícios (Decisão 2013/652/EU).	Colheita das amostras previstas para PT e comunicação dos resultados analíticos relativos à RAM.

	Relatório das campanhas de monitorização de águas superficiais e de águas subterrâneas, no sentido de melhorar o conhecimento sobre a ocorrência de antimicrobianos de uso humano e animal nestes meios.	Até final de 2019.
	Estudo de avaliação de impactos ambientais e respetiva minimização.	Até final de 2019.
	Estudo de avaliação de impactos ambientais e respetiva minimização.	Até final 2020.
	Propostas de revisões legislativas e regulamentares (saúde animal).	Até final 2020.
	Relatório de Supervisão RAM (saúde animal).	Até final 2020.

### 3.2 Plano de Ação Europeu contra a Resistência Antimicrobiana

Várias instituições e os seus *stakeholders* têm vindo a desenvolver esforços em conjunto, através da implementação de planos de ação, que visam uma utilização responsável dos antimicrobianos. O resultado destes esforços levou a que em setembro de 2011, fosse adotado pela Comissão Europeia, o primeiro Plano de Ação Europeu contra a Resistência Antimicrobiana. Em 2017, este plano foi substituído pelo Plano de Ação Europeu – “Uma Só Saúde” contra a Resistência aos Antimicrobianos. A UE pretende com este plano salvaguardar o tratamento eficaz das infeções no Homem e nos animais, através da diminuição da propagação da RAM e do reforço no desenvolvimento e disponibilidade de novos antimicrobianos, preservando a eficácia dos já existentes (Comissão Europeia 2017). Uma das ações contempladas neste novo plano, que enfatiza as novas tecnologias e abordagens inovadoras aplicadas nesta matéria, passa por prevenir, detetar e tratar a RAM é (Comissão Europeia 2017; Health for Animals 2019b). Assim, também este plano sustenta a presente proposta de forma a apoiar o ato de prescrição e uso justificado de antimicrobianos de uso veterinário.

Principais objetivos	
	Tornar a UE numa região de boas práticas através de melhores dados, melhor coordenação e vigilância e melhores medidas de controlo. A ação da UE apoiará os Estados-Membros na elaboração, execução e monitorização dos seus próprios planos de ação nacionais «Uma Só Saúde» sobre a RAM.
	Promover a investigação, o desenvolvimento e a inovação colmatando eventuais falhas no conhecimento, desenvolver soluções e instrumentos inovadores para prevenir e tratar doenças infecciosas e melhorar o diagnóstico de forma a controlar a RAM.
	Intensificar os esforços da UE a nível mundial para definir a agenda mundial sobre a RAM e os riscos conexos, num mundo cada vez mais interligado.

**Tabela 4 – Os três pilares do novo Plano de Ação Europeu – “Uma Só Saúde” contra a Resistência aos Antimicrobianos** (adaptada de Comissão Europeia 2017).

### 3.3 Plano de Ação Global Contra a Resistência aos Antimicrobianos

Em maio de 2015, na 60.<sup>a</sup> Assembleia Mundial da Saúde, foi proposto o Plano de Ação Global contra a Resistência Antimicrobiana. Este plano, adotado pela WHO, visa alcançar 5 objetivos essenciais para solucionar a crise da RAM. Uma vez mais, este plano teve em consideração a opinião de diversos países e *stakeholders* (WHO 2015b). A figura 7 resume os principais objetivos do plano que sustentam também criação de um instrumento de apoio à prescrição de antimicrobianos.



**Figura 7 – Os 5 princípios do Plano de Ação Global Contra a Resistência aos Antimicrobianos** (adaptada de WHO 2015b).

No fundo, o objetivo principal deste Plano de Ação Global é assegurar a contínua eficácia terapêutica dos antimicrobianos, ao mesmo tempo que previne doenças infecciosas, preservando os medicamentos que as combatem e promovendo o seu uso responsável. Por fim, deve servir de estrutura base para os Estados Membros delinearem planos a nível nacional (WHO 2015b).

### 3.4 Aliança Tripartida (FAO, OIE, WHO)

Baseado no pressuposto de que “Uma Só Saúde” necessita de “Uma Só Voz”, a FAO, a OIE e a WHO uniram-se novamente em 2018, num esforço colaborativo, para apoiar os governos, *stakeholders* e profissionais de saúde de todas as áreas. Esta união já tinha sido previamente formalizada em 2010, e este novo memorando vem sustentar as estratégias delineadas em nesse mesmo ano, que foram posteriormente reforçadas em 2017. O propósito desta *task force* é promover o uso responsável de antimicrobianos no domínio animal, humano e vegetal, bem como atuar ao nível de doenças como a Gripe Aviária ou a Raiva, através dos princípios de “Uma Só Saúde” (WHO 2019; OIE 2020d). Os objetivos deste memorando foi fortalecer a atuação da aliança tripartida ao nível das RAM, partilhar informação sobre zoonoses endémicas e emergentes e fortalecer os sistemas de saúde (FAO et al. 2018). Para o efeito, foram delinearam algumas medidas que são apresentadas na figura 8 (FAO et al. 2018).



Figura 8 - Medidas adotadas pela Aliança Tripartida entre a FAO, a OIE e a WHO (adaptada de FAO et al. 2018).

No fundo, estas três organizações reconheceram a sua responsabilidade para atuar ao nível de doenças que não conhecem fronteiras entre a interface Homem-animal, e que têm um forte impacto no domínio da saúde, da economia e do bem-estar social. Pretendem fazê-lo através da prevenção, deteção, controlo, eliminação e gestão do risco de doenças que tenham origem em animais domésticos ou selvagens, bem como, através da criação de estruturas que permitam estabelecer sistemas de alerta e desenvolver mecanismos que apoiem os seus Estados Membros. Tudo isto só é possível através da sinergia criada entre as três organizações ao nível do conhecimento técnico e experiência, que permitem alcançar soluções mais eficazes e eficientes para enfrentar problemas como a RAM (OIE 2020d).

### **3.5 Roteiro para a Redução da Necessidade de Antibióticos**

Este roteiro preconiza as ações que a indústria dos medicamentos veterinários e os seus membros irão colocar em prática para reduzir o uso de antibióticos em animais, até 2025.

Estas medidas visam melhorar as 3 áreas - prevenção, deteção e tratamento - que integram a visão da indústria da saúde animal na promoção do uso responsável de antimicrobianos e na redução da resistência aos antimicrobianos (Health for Animals 2019b).

Relativamente à prevenção, esta é sem dúvida a primeira linha de defesa contra a RAM e, talvez, a melhor. Tem na sua génese três pilares fundamentais para o seu sucesso: a vacinação, a biossegurança e a saúde e bem-estar. No que concerne à deteção, esta numa fase precoce de doença, pode determinar a sua resolução, uma vez que permite a seleção do antimicrobiano mais adequado à terapêutica, reduzindo assim o risco de disseminação da mesma. Por fim, na presença de uma infeção bacteriana, é necessário recorrer ao seu tratamento e os antibióticos são o único arsenal terapêutico capaz de a combater eficazmente (Health for Animals 2019b). No fundo, ao proteger os animais de doenças, através da sua precoce deteção, e tratando-os de forma rápida e responsável, conseguimos diminuir a necessidade do uso de antimicrobianos. Esta visão vem reforçar os benefícios de ferramentas como a vacinação, exames complementares de diagnóstico, nutrição, biossegurança, vigilância epidemiológica e também a criação de outras novas ferramentas, como aquela que irá ser proposta nesta dissertação. Para isso a indústria dos medicamentos veterinários e os seus *stakeholders* preconizaram o “Roteiro para a Redução do Uso de Antibióticos”, em vigor até 2025.

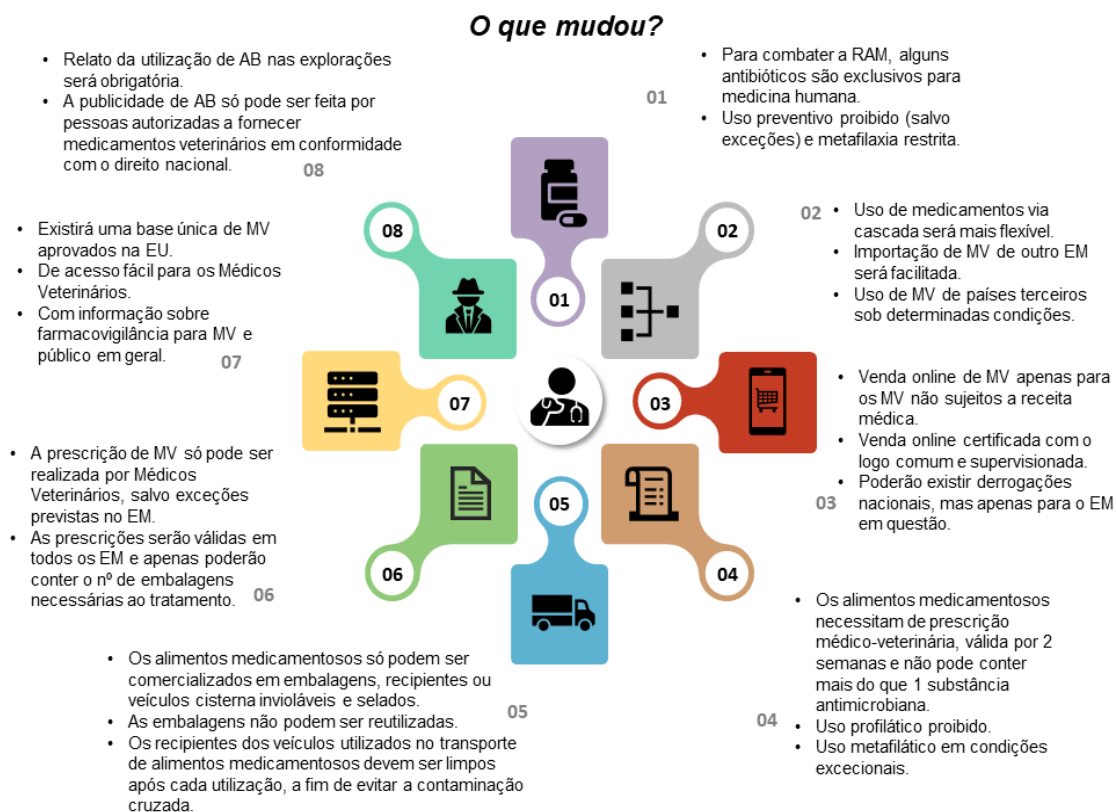
**Tabela 5 - As 25 ações preconizadas no âmbito Roteiro para a Redução da Necessidade de Antibióticos** (adaptada de Health for Animals 2019b).

	Investir, pelo menos, 10 bilhões de dólares em investigação e desenvolvimento.
	Fornecer, pelo menos, 100 novas vacinas.
	Fornecer, pelo menos, 20 novas ferramentas de diagnóstico.
	Fornecer, pelo menos, 20 novos produtos nutricionais.
	Fornecer, pelo menos, outros 30 produtos que podem reduzir a necessidade de uso de antimicrobianos, reduzindo o stress animal e melhorando o sistema imunitário.
	Promover a comunicação dos benefícios da biossegurança, de suplementos alimentares, da vacinação e produtos que suportam a saúde animal.
	Participar em debates no sentido de educar sobre os riscos, benefícios e outras ações que os stakeholders adotaram para melhorar os resultados no combate às RAM.
	Emitir relatórios regulares identificando barreiras na área da vacinação, biossegurança, etc e respectivas resoluções.
	Emitir relatórios de atualização do Roteiro em 2021 e 2023.
	Fornecer rótulos claros em todos os produtos.
	Disponibilizar indicações técnicas para todos os consumidores.
	Formar mais de 100 Médicos Veterinários para o uso responsável de medicamentos.
	Realizar, pelo menos, 15 parecias de formação em Medicina Veterinária.
	Invistir, pelo menos, 5 milhões de dólares em bolsas de estudo e subsídios.
	Emitir um parecer referente às oportunidades em telemedicina, visando melhorar o acesso aos cuidados médico-veterinários, nos países mais carenciados.
	Participar em parcerias para o uso responsável, nos mercados principais.
	Partilhar dados sobre o volume de vendas de antimicrobianos.
	Realizar 5 novas parcerias que forneçam produtos que visam a redução da necessidade de consumo de antimicrobianos, em mercados necessitados.
	Realizar, pelo menos, 50 auditorias a fornecedores de ingredientes ativos, de forma a garantir o cumprimento dos padrões adequados.
	Incentivar o uso dos sistemas de farmacovigilância e monitorização.
	Providenciar subsídios de investigação no valor de , pelo menos, 1 milhão de dólares.
	Publique novos artigos científicos, revisados por pares, que contribuam para o esclarecimento sobre agentes patogénicos ou acerca da resistência a antimicrobianos.
	Fornecer dados e apoio para melhorar o rastreio de doenças a organizações como a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE)

### 3.6 Novo Regulamento Europeu do Medicamento Veterinário

Naturalmente, e porque a mudança necessita de um suporte jurídico que a impulsione e credibilize, o novo regulamento europeu do medicamento integrou a agenda de vários seminários realizados no ano de 2019 e nos quais a temática da resistência aos antimicrobianos foi discutida. Este regulamento tem por objetivos principais diminuir os encargos administrativos, melhorar o funcionamento do mercado interno e aumentar a disponibilidade dos medicamentos veterinários. Contudo, a RAM é uma questão prioritária e por isso o regulamento prevê diversas medidas para combatê-la, abordando a mesma como uma ameaça de elevada complexidade a nível mundial, com custos socio-económicos elevados e graves consequências para a saúde humana, animal e vegetal (Regulamento Europeu (UE) 2019/6 2018).

O pacote legislativo europeu referente aos medicamentos veterinários incluiu três novos regulamentos: 1) Regulamento Europeu 2019/6 relativo aos medicamentos veterinários; 2) Regulamento Europeu 2019/4 relativo ao fabrico, colocação no mercado e utilização de alimentos medicamentosos para animais e 3) alterações ao regulamento (CE) n.º 726/2004, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos (Conselho Europeu 2018 Nov 26; Regulamento Europeu (UE) 2019/4 2018; Regulamento Europeu (UE) 2019/5 2018; Regulamento Europeu (UE) 2019/6 2018).



**Figura 9 – Pontos-chave no novo regulamento Europeu do Medicamento Veterinário (adaptada de FVE 2019).**

Destacam-se neste pacote legislativo as medidas que poderão ter mais impacto na gestão da RAM, nomeadamente a que define que os antimicrobianos não podem ser administrados por rotina nem para compensar a falta de higiene, manuseio inadequado, falta de zelo ou má gestão; a que define que alguns antibióticos são de uso exclusivo para a medicina humana (1), a que proíbe o uso profilático (salvo raras exceções - quando o risco de uma infeção ou de uma doença infecciosa é muito elevado e as consequências poderão ser graves) e restringe a metafilaxia, sendo apenas permitido quando o risco de disseminação de uma infeção no grupo de animais é elevado e não existem alternativas disponíveis (1 e 4). Relativamente a estes dois regimes, o Médico Veterinário deve fornecer uma justificação para a emissão de uma receita médico-veterinária de medicamentos antimicrobianos. Entre outras medidas, o regulamento 2019/6 estabelece regras para o comércio *online* de medicamentos não sujeitos a receita médica (3) obrigando a um logotipo comum no *Website* com hiperligação para uma lista de retalhistas autorizados, regulando também a prescrição médico-veterinária dos alimentos medicamentosos, proibindo-os de conter mais do que uma substância antimicrobiana e obrigando-os a serem comercializados em embalagens, recipientes ou cisternas invioláveis e seladas (4 e 5) (Regulamento 2019/4 2018; Regulamento 2019/6 2018). De uma forma resumida, no que concerne aos medicamentos veterinários, as alterações simplificam a autorização concedida à introdução de novos medicamentos no mercado; limitam a utilização de antimicrobianos, tanto na profilaxia como na metafilaxia, reservando os de importância crítica para uso em medicina humana. No que concerne à prescrição de antimicrobianos, o regulamento reforça o papel do Médico Veterinário e estabelece que estes deverão prescrever os antimicrobianos com base no seu conhecimento epidemiológico e clínico, bem como considerando os fatores de risco para as diferentes espécies animais. Para além disso, estabelece que as orientações tanto sobre a utilização prudente de antimicrobianos de uso veterinário, como os critérios para o início da sua administração devem ser definidos e tidos sempre em conta, justificando assim a elaboração de uma ferramenta que ajude no alcance desse objetivo, como aquela que é proposta nesta dissertação. Paralelamente, o Regulamento 2019/4, no que concerne aos alimentos medicamentosos, estabelece critérios aplicáveis à aprovação dos operadores do setor de alimentos para animais e às obrigações a que estão sujeitos no que toca ao fabrico dos mesmos. Também clarifica a prescrição de alimentos medicamentosos para animais destinados ao consumo humano, que contenham compostos antimicrobianos (Conselho Europeu 2018 Nov 26; Regulamento Europeu (UE) 2019/4 2018; Regulamento Europeu (UE) 2019/5 2018; Regulamento Europeu (UE) 2019/6 2018).

O novo regulamento será aplicado a todos os Estados Membros a partir de 28 janeiro de 2022. A legislação será mais transparente e fácil de implementar, pretendendo apoiar os

Médicos Veterinários na promoção do bem-estar animal e da saúde pública, o que naturalmente inclui combater a resistência aos antimicrobianos (FVE 2019).

### 3.7 Nova categorização dos antibióticos na UE

A nova categorização dos antibióticos na UE surge nesta dissertação como um preâmbulo à ferramenta de apoio à prescrição e uso justificado de antimicrobianos, vigente na presente proposta. Esta nova categorização constitui um auxílio à prescrição Médico-Veterinária, e o seu conhecimento profundo, antes da prescrição de qualquer antibiótico, é fortemente aconselhada e fundamental no combate à emergência da RAM (EMA [2018-2019]; EMA 2019).

O Grupo de Peritos Ad Hoc de aconselhamento para os Antimicrobianos da EMA (AMEG) elaborou uma lista de categorias de antibióticos, de acordo com as potenciais consequências para a saúde pública que advêm da RAM, apoiando assim a classe Médico-Veterinária no exercício da sua profissão, nomeadamente no que toca à prescrição de antimicrobianos. Esta categorização é feita em 4 categorias, de A a D, cada uma com uma palavra que a define. A “Categoria A – Evitar” diz respeito a antibióticos não autorizados em Medicina Veterinária na UE. A sua utilização é proibida em animais destinados ao consumo humano e está permitida em condições excecionais nos animais de companhia. A “Categoria B – Restringir”, como o próprio nome indica, restringe quinolonas, cefalosporinas e polimixinas de 3ª e 4ª geração. A “Categoria C – Precaução”, abrange antibióticos para os quais existem alternativas na Medicina Humana, mas o seu uso só deve ser considerado quando não existem antimicrobianos eficazes na Categoria D. A “Categoria D – Prudência” é a categoria de risco mais baixo e engloba todos aqueles que podem ser utilizados nos animais de forma responsável, de preferência, como tratamento de 1ª linha (EMA [2018-2019]).

<p><b>Categoria A</b> <b>EVITAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Os antibióticos nesta categoria não estão autorizados como medicamentos veterinários na EU.</li><li>✓ Não devem ser utilizados em animais destinados à produção de alimentos</li><li>✓ Podem ser administrados em animais de companhia em circunstâncias excecionais.</li></ul>	<p><b>Categoria B</b> <b>RESTRINGIR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Os antibióticos nesta categoria são extremamente importantes na medicina humana e o uso em animais deve ser restringida para mitigar os riscos para a saúde pública.</li><li>✓ Devem ser considerados apenas quando não existem antibióticos nas categorias C ou D que possam ser eficazes.</li><li>✓ A utilização deve basear-se em testes de suscetibilidade antimicrobiana, sempre que possível.</li></ul>
<p><b>Categoria C</b> <b>PRECAUÇÃO</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Para os antibióticos nesta categoria existem alternativas na medicina humana.</li><li>✓ Para algumas indicações veterinárias, não existem alternativas pertencentes à categoria D</li><li>✓ Devem ser considerados apenas quando não existem antibióticos na categoria D que possa ser eficazes.</li></ul>	<p><b>Categoria D</b> <b>PRUDÊNCIA</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>✓ Devem ser utilizados como tratamentos de primeira linha, sempre que possível.</li><li>✓ Como sempre, devem ser utilizados com prudência, apenas quando necessário do ponto de vista médico.</li></ul>

**Figura 10 - Nova categorização dos antibióticos (adaptada de EMA [2018-2019]).**

Esta nova categorização deverá ser utilizada em sinergia com o Resumo das Características do Medicamento (RCM), com as orientações terapêuticas, com o tipo de doença ou afeção, com as políticas de prescrição e, naturalmente, tendo sempre em conta a resistência aos antibióticos (EMA [2018-2019]; EMA 2019). Ainda segundo a nova categorização, devem evitar-se longos períodos de tratamento e a subdosagem; e reserva-se o tratamento de grupo para situações pontuais, em que o tratamento individual não seja possível (EMA [2018-2019]; EMA 2019). Na figura 10 poderá ser consultada a categorização das classes de antibióticos para uso veterinário, com alguns exemplos das substâncias na UE.

<b>A</b>	<b>Aminopenicilinas</b> meclilnam pivmecilinam	<b>Carbapenemes</b> meropenem doripenem	<b>Medicamentos utilizados exclusivamente para o tratamento da tuberculose ou outras doenças micobacterianas</b> isoniazida etambutol pirazinamida etionamida	<b>Glicopeptídeos</b> vancomicina	<b>EVITAR</b>											
	<b>Cetólidos</b> telitromicina	<b>Lipopeptídeos</b> daptomicina		<b>Glicilicilinas</b> tigeciclina												
	<b>Monobactams</b> aztreonam	<b>Oxazolidinonas</b> linezolidina		<b>Derivados do ácido fosfónico</b> fosfomicina												
	<b>Rifamicinas (exceto rifaximina)</b> rifampicina	<b>Riminoferazinas</b> clofazimina		<b>Ácidos pseudomónicos</b> mupirocina												
	<b>Carboxipenicilina e ureidopenicilina, incluindo associações com inibidores das lactamases beta</b> piperacilina-tazobactam	<b>Sulfonas</b> dapsona <b>Estreptograminas</b> pristinamicina virginamicina		<b>Outras cefalosporinas e penemes (código ATC J01DI), incluindo associações de cefalosporinas de 3.ª geração com inibidores das lactamases beta</b> ceftobiprole ceftarolina ceftolozano-tazobactam faropenem		<b>Substâncias recentemente autorizadas na medicina humana na sequência da publicação da categorização do AMEG</b> a determinar										
<b>B</b>	<b>Cefalosporinas, 3.ª e 4.ª geração, à exceção de associações com inibidores das lactamases beta</b> cefoperazona cefovecina cefquinoma ceftiofur	<b>Polimixinas</b> colistina polimixina B	<b>Quinolonas: fluoroquinolonas e outras quinolonas</b> cinoxacina danofloxacina difloxacina enrofloxacina flumequina ibafloxacina	marbofloxacina norfloxacina orbifloxacina ácido oxolínico pradofloxacina	<b>RESTRINGIR</b>											
<b>C</b>	<b>Aminoglicosídeos (exceto espectinomícina)</b> amicacina apramicina diidroestreptomícina framicetina gentamicina canamicina neomicina paromomicina estreptomícina tobramicina	<b>Aminopenicilinas, em associação com inibidores das lactamases beta</b> amoxicilina + ácido clavulânico ampicilina + sulbactam	<b>Anfenicóis</b> cloranfenicol florfenicol tianfenicol	<b>Macrólidos</b> eritromicina gamitromicina oleandomicina espiramicina tildipirosina tilmicosina tulatromicina tilosina tilvalosina	<b>PRECAUÇÃO</b>											
		<b>Cefalosporinas, 1.ª e 2.ª geração, e cefamicinas</b> cefacetril cefadroxil cefalexina cefalónio cefalotina cefapirina cefazolina	<b>Lincosamidas</b> clindamicina lincomicina pirimicina													
			<b>Pleuromutilinas</b> tiamulina valnemulina			<b>Rifamicinas: apenas rifaximina</b> rifaximina										
<b>D</b>	<b>Aminopenicilinas, sem inibidores das lactamases beta</b> amoxicilina ampicilina metampicilina	<b>Aminoglicosídeos: apenas espectinomícina</b> espectinomícina	<b>Sulfonamidas, inibidores da diidrofolato redutase e associações</b> formosulfatiazol ftalilsulfatiazol sulfacetamida sulfacorpiridazina sulfaclozina sulfadiazina sulfadimetoxina sulfadimidina sulfadoxina sulfafurazol sulfaguandina		<b>PRUDÊNCIA</b>											
	<b>Tetraciclinas</b> clortetraciclina doxiciclina oxitetraciclina tetraciclina	<b>Penicilinas antiestafilocócicas (penicilinas resistentes às lactamases beta)</b> cloxacilina dicloxacilina nafcilina oxacilina	<table border="0"> <tr> <td>sulfaleno</td> <td>sulfamerazina</td> </tr> <tr> <td>sulfametizol</td> <td>sulfametoxazol</td> </tr> <tr> <td>sulfametoxipiridazina</td> <td>sulfamonometoxina</td> </tr> <tr> <td>sulfanilamida</td> <td>sulfapiridina</td> </tr> <tr> <td>sulfaguinoxalina</td> <td>sulfatiazol</td> </tr> <tr> <td>trimetoprim</td> <td></td> </tr> </table>	sulfaleno		sulfamerazina	sulfametizol	sulfametoxazol	sulfametoxipiridazina	sulfamonometoxina	sulfanilamida	sulfapiridina	sulfaguinoxalina	sulfatiazol	trimetoprim	
	sulfaleno	sulfamerazina														
sulfametizol	sulfametoxazol															
sulfametoxipiridazina	sulfamonometoxina															
sulfanilamida	sulfapiridina															
sulfaguinoxalina	sulfatiazol															
trimetoprim																
<b>Penicilinas naturais de espectro de ação estreito (penicilinas sensíveis às lactamases beta)</b> benzilpenicilina benzatínica fenoximetilpenicilina benzatínica benzilpenicilina hidroiodeto de penetamato	feneticilina fenoximetilpenicilina benzilpenicilina procaínica	<b>Poli-peptídeos cíclicos</b> bacitracina	<b>Nitroimidazóis</b> Metronidazol													
		<b>Antibacterianos esteróides</b> ácido fusídico	<b>Derivados do nitrofurano</b> furaltadona furazolidona													

Figura 11 – Nova categorização dos antibióticos na UE (adaptada de EMA 2019).

### **3.8 Questões a considerar aquando da prescrição de antimicrobianos de uso veterinário**

A prevenção deverá ser a atitude a ter com mais frequência para o controlo das RAM e nesse sentido existe um arsenal de estratégias simples, mas eficazes, que têm sido utilizadas para o efeito. Entre elas destacam-se a higienização das mãos, a formação dos profissionais de saúde, as práticas de limpeza ambientais, as mudanças de processos culturais, os programas de gestão do uso de antibióticos (*Antimicrobial Stewardship*), e os sistemas de vigilância, de monitorização e de apoio à decisão (IHMT 2016; King et al. 2018).

A este respeito, Weese et al. (2019) salientam a necessidade da elaboração de testes diagnósticos, de modo a detetar infeções causadas por microrganismos resistentes no início da doença, aliada à vigilância para identificação dos fatores de risco e novas ameaças e, à escolha das alternativas de tratamento mais adequadas, para atenuar o impacto das bactérias resistentes nos animais.

Também é essencial uma adequada gestão do uso de antimicrobianos, que garanta a prevenção da resistência antimicrobiana, através da prescrição de medicamentos adequados para o tratamento de infeções, considerando que a resistência pode afetar o microbioma do animal e incidir sobre a transferência de bactérias resistentes aos antimicrobianos (Maddison et al. 2019).













Segundo um estudo efetuado por King et al. 2018, existem fatores que poderão influenciar prescrição médico-veterinária, alguns dos quais resultam numa prescrição inapropriada e favorecem o aparecimento de resistências aos antimicrobianos, como por exemplo o medo de complicações, caso uma infeção não seja tratada ou o custo de um diagnóstico adequado, entre outros. Alguns dos fatores que poderão reverter esta situação e promover a prescrição responsável estão relacionados com o acesso a formação contínua e aumento da sensibilização para o tema da RAM na comunidade médico-veterinária. Também foram identificados outros fatores que influenciam de forma positiva a prescrição de antimicrobianos, como aqueles relacionados com a implementação de legislação específica e implementação de políticas direcionadas para o problema, por parte das entidades competentes. Ainda segundo o mesmo autor, os padrões de prescrição por parte dos Médicos Veterinários evidenciam que são necessárias mais orientações para a correta prescrição de antimicrobianos (King et al. 2018).

Como referido anteriormente este trabalho tem como objetivo final propor uma ferramenta que auxilie e apoie o Médico Veterinário na decisão da prescrição de antimicrobianos. Os Médicos Veterinários são os únicos profissionais com formação para identificar situações em que o uso de antimicrobianos em animais esteja recomendado. Assim, esta classe deve estar envolvida em programas de gestão do uso de antimicrobianos, (*Antimicrobial Stewardship*). Nesse sentido, procurou-se reunir um conjunto de informações













relevantes para a elaboração de uma ferramenta que apoiasse a decisão clínica de prescrição e uso justificado de antimicrobianos de uso veterinário. Para o efeito, baseou-se não só nos planos de controlo, diretrizes nacionais e internacionais até aqui apresentados, como também nas orientações para a prescrição de antimicrobianos nas diferentes espécies animais.

De seguida são resumidas as orientações consideradas mais importantes para o raciocínio clínico subjacente à tomada dessa mesma decisão, tanto na clínica de animais de companhia (tabela 6), como na clínica de espécies pecuárias (tabela 7).

**Tabela 6 – Questões a considerar para a prescrição de antimicrobianos em animais de companhia** (adaptada de Maddison 2019, ECDC 2020, Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar 2018)








	A infeção bacteriana está confirmada ou é muito provável que esteja presente?
	A infeção pode causar uma doença grave?
	A infeção poderá progredir sem tratamento?
	A condição do paciente animal é fatal e a infeção bacteriana não pode ser descartada?
	O etiologia da infeção pode ser prevista, bem como o antimicrobiano a usar?
	Estão a ser seguidas as orientações nacionais e internacionais mais recentes?
	O teste de sensibilidade aos antimicrobianos está indicado? O local é acessível? O detentor está disposto a pagar os custos?
	As propriedades farmacocinéticas do antimicrobiano poderão influenciar a sua eficácia?
	O detentor consegue administrar o antimicrobiano corretamente? Assegurar que o detentor consegue seguir as orientações do Médico Veterinário.
	Os fatores locais da infeção que condicionam a penetração e eficácia do antimicrobiano estão a ser geridos da melhor forma?
	O antimicrobiano poderá ter efeitos adversos no paciente? Considerar a espécie, a raça, idade, etc.
	O antimicrobiano foi prescrito no tempo, dose e via de administração corretos?

**Tabela 7 - Questões a considerar para a prescrição de antimicrobianos em grandes animais**  
 (adaptada de Beef Cattle Research Council 2020, ECDC 2020, Grupo de Interesse de Infecçologia:  
 Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar 2018, Constable et al 2017)

	A infeção bacteriana está confirmada ou é muito provável que esteja presente?
	A infeção pode causar uma doença grave?
	A infeção está presente apenas num animal/lote ou na população toda?
	Se a condição do animal é fatal, foi ponderado o abate do animal para fins de diagnóstico?
	O teste de sensibilidade aos antimicrobianos está indicado? O local é acessível?
	Estão a ser seguidas as orientações nacionais e internacionais mais recentes?
	Foi avaliado o custo vs benefício da instituição da terapêutica antimicrobiana?
	Estão a ser tratados o menor número de animais possível?
	A infeção pode ser tratada por um antimicrobiano de espectro mais estreito?
	A exploração cumpre com as normas de biossegurança?
	Prescreveu o tempo de tratamento, a frequência de administração e intervalo de segurança mais curtos possível?
	O animal está com o antimicrobiano, a dosagem e a via de administração corretos?

A tabela 8, ainda que adaptada da Medicina Humana, demonstra claramente a necessidade da existência destas orientações, já que as considera como uma das principais intervenções que visam melhorar o uso de antibióticos.

**Tabela 8 - As principais intervenções que visam melhorar o uso de antibióticos**  
(adaptada de IMHT 2016)

	Orientações para antibióticos em infeções específicas;
	Orientações para profilaxia;
	Orientações de prescrição e uso de antibióticos;
	Reavaliação obrigatória da terapêutica;
	Colheita obrigatória de amostras para exame microbiológico;
	Formulário de requisição/autorização prévia de prescrição para antibióticos específicos;
	Sistema de informação integrado de apoio à decisão.

### 3.9 Ferramenta de apoio à prescrição e uso justificado de antimicrobianos

Não existem soluções simples para uma ameaça tão problemática como a RAM. Contudo, e à luz dos princípios *One Health*, as decisões que os Médicos Veterinários tomam na sua prática clínica diária podem contribuir para a gestão desta crise, otimizando o uso de antimicrobianos e beneficiando a saúde animal, humana e ambiental (Weese et al. 2015).

De seguida é apresentada a ferramenta proposta no presente trabalho, que resulta da integração e avaliação dos resultados até aqui apresentados e que poderá orientar e uniformizar procedimentos, assim como, auxiliar os Médicos Veterinários no contexto da prescrição e uso justificado de antimicrobianos. Esta ferramenta é inspirada num projeto semelhante realizado originalmente pelo Centro Europeu de Prevenção e Controlo de Doenças (ECDC), e que foi posteriormente adaptado pela Direção Geral da Saúde (DGS) e pelo Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar.

Tal como a ameaça da RAM não é estática, a ferramenta proposta deverá, também, ser alvo de constante atualização, de acordo com as diretrizes mais recentes sobre a temática. Para além disso, esta ferramenta não deverá ser encarada como singular, já que existem

outras ferramentas que podem ser úteis quando utilizadas em sinergia. Como exemplo, é sugerido a disponibilização em contexto clínico de cartazes, vídeos, panfletos e/ou tabelas com a informação dos antimicrobianos mais utilizados nos CAMVs em Portugal, em que situações deverão ser utilizados e as suas respetivas doses (The University of Melbourne 2020).

A aplicação das *check-lists* não dispensa, antes pelo contrário, reforça o cumprimento dos seguintes princípios: 1) a prescrição e dispensa de compostos antimicrobianos devem ser justificadas por um diagnóstico realizado pelo Médico Veterinário, de acordo com as recomendações mais recentes, 2) a prescrição de um antimicrobiano deve basear-se num diagnóstico feito na sequência de um exame clínico ao animal realizado pelo médico veterinário que prescreve o medicamento, 3) sempre que possível, deve ser realizado um teste de sensibilidade aos antimicrobianos, 4) a metafilaxia apenas deve ser instituída quando existir uma necessidade real de tratamento, devidamente justificada e documentada, 5) a metafilaxia não deve substituir boas práticas de gestão e biossegurança, 6) a profilaxia de rotina deve ser evitada, devendo ser aplicada apenas em regime excecional, 7) evitar a administração de medicamentos a todo o efetivo, 8) os animais doentes devem ser isolados e tratados individualmente, 9) todas as informações sobre os animais, as causas e a natureza da infeção, bem como os medicamentos antimicrobianos disponíveis, devem ser tidas em conta aquando da tomada de decisão sobre a terapêutica, 10) um antimicrobiano de espectro estreito deve, sempre que possível, constituir a primeira opção terapêutica, 11) deve evitar-se a utilização de antibióticos de largo espectro e associações de antimicrobianos, 12) se o animal sofrer de alguma infeção recorrente, que exija o tratamento com antimicrobianos, deve-se apurar a razão da recorrência, 13) deve evitar-se e restringir-se a utilização de antimicrobianos das categorias A e B, respetivamente, 14) a terapêutica antimicrobiana deve ser instituída de acordo com as indicações do Médico Veterinário, 15) a necessidade de tratamento antimicrobiano deve ser reavaliada, em período a definir pelo Médico Veterinário 16) a utilização peri-operatória de antimicrobianos deve ser reduzida ao mínimo, priorizando as regras de assepsia 17) devem ser privilegiadas estratégias alternativas para a prevenção e controlo de doenças, em detrimento do tratamento antimicrobiano (por exemplo, vacinas) e 18) o sistema de farmacovigilância deve ser utilizado para obter informações e comentários sobre falhas terapêuticas, a fim de identificar eventuais problemas de resistência (Comissão Europeia 2015).

A tecnologia tem a missão de facilitar a mudança. De forma a satisfazer as necessidades de um Médico Veterinário cada vez mais “*tech friendly*”, promovendo também a sua adesão, e numa tentativa de tornar a proposta mais sustentável do ponto de vista ambiental, foram adicionados dois *QR codes*, possibilitando assim a transferência das *check-lists* para qualquer aparelho que permita a sua leitura.

Com base nestes pressupostos foram propostas quatro *check-lists*, das quais duas dedicadas à clínica de animais de companhia (figura 12 e figura 13) e outras duas dedicadas à clínica de espécies pecuárias (figura 14 e figura 15), pois, ao contrário da *check-list* apresentada pelo ECDC, pela DGS e pelo Grupo de Interesse em Infeciologia: Colégio de Especialidade Hospitalar, que só necessita de ter em conta uma espécie – o Homem – no contexto da Medicina Veterinária há que considerar as diferentes espécies e as suas particularidades.

As *check-lists* dividem-se em duas categorias – prescrição e uso justificado. No caso da prescrição, existem algumas diferenças entre elas, nomeadamente o facto de na *check-list* de animais de produção (figura 12) ser considerado não só o animal em si, como também toda a população, e daí que uma das questões se prenda com o número de animais tratados. Consoante a aptidão destes animais, também se deve ter em conta o intervalo de segurança, bem como custo da terapêutica e o benefício/risco que trará para o animal e também para o produtor. No caso dos animais de companhia, a *check-list* de prescrição (figura 12) é semelhante à aplicada na Medicina Humana. No fundo reúne um conjunto de questões que estão subjacentes ao raciocínio clínico e que ajudam o Médico Veterinário a aferir a necessidade de utilização de antimicrobianos e se o seu uso é feito de forma responsável.

Em relação à *check-lists* de uso justificado (figura 13 e figura 15) estas são semelhantes entre si, sendo que mais uma vez destacam-se as diferenças na clínica de espécies pecuárias, como por exemplo o campo da Aptidão do animal e do Nº de animais a tratar. Em ambas as *check-lists* é importante refletir sobre a Indicação de utilização do antimicrobiano (Profilaxia, Metafilaxia e Tratamento), tendo em conta que o novo regulamento limita a utilização de antimicrobianos sobre os dois primeiros regimes. No caso do regime escolhido ser o Tratamento, é importante esclarecer que a aplicação de um protocolo terapêutico de forma empírica deve ser apenas considerada caso a vida do animal esteja em risco e o clínico a aguardar os resultados do TSA, caso o paciente não tenha tido uma infeção nos últimos 3 meses, caso se saiba a origem provável da infeção, ou por exemplo, caso contribua para a diminuição do desconforto do paciente enquanto aguarda o resultado do TSA (Maddison 2019).

No concerne às *check-lists* de uso justificado de antimicrobianos (figura 12 e figura 14), em ambas as categorias, as características do próprio animal poderão influenciar a escolha do antimicrobiano, por isso há que considerar a sua Espécie, Idade, Peso, Raça, Porte e Aptidão. Em relação à origem da infeção é importante perceber se foi adquirida na comunidade ou noutra local. É também indispensável observar se o animal tem algum tipo de condição/patologia que possa interferir com a terapêutica antimicrobiana, e aquando da instituição desta, se existem interações farmacológicas (de ordem farmacocinética/farmacodinâmica) ou não farmacológicas. As interações farmacológicas são

definidas como a influência que um fármaco poderá ter noutro, com alteração da intensidade dos seus efeitos, podendo esta alteração ser benéfica aumentando o efeito pretendido, ou nociva, diminuindo o efeito pretendido por um ou ambos os fármacos (Chaves 2011). Para além disso, é essencial verificar se a duração da terapêutica é a adequada, se o efeito é o esperado, ou se o animal esteve sob o efeito da mesma, ou de outra terapêutica antimicrobiana prévia. Este ponto é particularmente importante dado que, segundo Maddison 2019, dever-se-á suspeitar de resistência antimicrobiana quando o animal esteve sob efeito de antibioterapia nos últimos 3 meses. Por fim e à semelhança do que acontece em Medicina Humana, deverá ser realizada uma reavaliação da terapêutica antimicrobiana instituída, adequando-a à resposta e evolução clínica do paciente, ou até se for o caso, aos resultados dos testes de sensibilidade que possam ter sido efetuados. Este tipo de instrumento enquadra-se na visão e compromissos adotados por diversas entidades competentes para mitigar as RAM, e deve ser complementar à implementação de protocolos de biossegurança e vacinação, manejo nutricional adequado, entre outros.



# Check-list para prescrição de antimicrobianos de uso veterinário



## Clínica de Animais de Companhia

- A infeção bacteriana está confirmada ou é muito provável que esteja presente?
- A infeção poderá despoletar um quadro de doença grave?
- A condição em que o animal se encontra é fatal e a infeção bacteriana não pode ser excluída?  
Considerar stress, infeções virais ou fúngicas, neoplasia, inflamação.
- A cultura e o TSA poderão ser realizadas?  
Considerar o comportamento do animal e os custos para o detentor.
- As características do local de infeção prejudicam a ação do antimicrobiano?
- As propriedades farmacocinéticas do antimicrobiano podem influenciar a sua eficácia no local de infeção?
- Em caso de já ter prescrito, o animal está com o antimicrobiano, a dosagem e a via de administração corretos?
- A infeção pode ser tratada por um antimicrobiano de espectro mais estreito?
- Prescreveu o tempo de tratamento mais curto possível?
- Em caso de tratamento em ambulatório, o detentor consegue administrar o antimicrobiano de forma correta?  
Considerar o tempo e frequência da terapêutica instituída, a predisposição e capacidade do detentor para administrar o medicamento e seguir as orientações do Médico Veterinário.
- A escolha do antimicrobiano está em conformidade com as orientações locais, nacionais e/ou internacionais?

Figura 12 – *Check-list* de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário aquando da prescrição de antimicrobianos em Clínica de Animais de Companhia



# Check-list para uso justificado de antimicrobianos de uso veterinário



## Clínica de Animais de Companhia



### Indicação de utilização do antimicrobiano

- Profilaxia                       Tratamento
- Empírico                       Documentado

### Origem da infeção

- Comunidade                       CAMV: \_\_\_\_\_



### Avaliação das características do paciente animal

- Idade \_\_\_\_\_  Peso \_\_\_\_\_  Espécie \_\_\_\_\_  Raça \_\_\_\_\_  Porte \_\_\_\_\_
- Alergias                                       Imunosupressão
- Insuficiência Renal                       Vômitos e Diarreia
- Insuficiência Hepática                       Outros: \_\_\_\_\_



### Conformidade da posologia e via de administração

- Adequação da dose/frequência/via de administração à gravidade da situação
- Otimização da dose/frequência/via de administração aos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos
- Avaliação da passagem de administração IV para a oral (se aplicável)



### Interações farmacológicas e não farmacológicas

- Avaliação e registo



### Adequação da duração da terapêutica

- Existência de duração definida



### Outras intervenções

- Falta de eficácia                                       Modificação da terapêutica
- Reação adversa                                       Terapia antimicrobiana <3meses



### Reavaliação

- Definir intervalo

Descarrega aqui a tua cópia



Figura 13 - Check-list de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário para uso justificado de antimicrobianos em Clínica de Animais de Companhia



# Check-list para prescrição de antimicrobianos de uso veterinário



## Clínica de Espécies Pecuárias

- A infeção bacteriana está confirmada ou é muito provável que esteja presente? Poderão existir outras causas?  
Considerar stress, infeções virais ou fúngicas, neoplasia, inflamação.
- A infeção está presente apenas num animal/lote ou toda a população é suspeita de estar infetada?
- Se a condição em que o animal se encontra é fatal, e existe probabilidade de a restante população ficar infetada, foi ponderado o seu abate para fins de diagnóstico?
- A cultura e o TSA poderão ser realizadas?  
Considerar o comportamento do animal e os custos para o produtor.
- Foi avaliado o custo vs benefício da instituição da terapêutica antimicrobiana?
- Estão a ser tratados o menor número de animais possível?
- O animal está com o antimicrobiano, a dosagem e a via de administração corretos?
- A infeção pode ser tratada por um antimicrobiano de espetro mais estreito?
- Prescreveu o tempo de tratamento, a frequência de administração e intervalo de segurança mais curtos possível?  
Considerar a *compliance* do produtor e o prejuízo económico.
- A exploração cumpre com as normas de biossegurança?
- A escolha do antimicrobiano está em conformidade com as orientações locais, nacionais e/ou internacionais?

Figura 14 - *Check-list* de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário aquando da prescrição de antimicrobianos em Clínica de Espécies Pecuárias

# **Check-list para uso justificado de antimicrobianos de uso veterinário**



## Clínica de Espécies Pecuárias

### **Indicação de utilização do antimicrobiano**

- Profilaxia  Tratamento
- Metafilaxia  Empírico  Documentado

### **Origem da infeção**

- Comunidade  Local \_\_\_\_\_

### **Avaliação das características do paciente animal/lote**

- Idade \_\_\_\_\_  Peso \_\_\_\_\_  Espécie \_\_\_\_\_  Raça \_\_\_\_\_
- Aptidão \_\_\_\_\_  Nº de animais a tratar \_\_\_\_\_
- Insuficiência Renal  Imunosupressão
- Insuficiência Hepática  Outros: \_\_\_\_\_

### **Conformidade da posologia e via de administração**

- Adequação da dose/frequência/via de administração à gravidade da situação
- Otimização da dose/frequência/via de administração aos parâmetros farmacocinéticos/farmacodinâmicos
- Adequação da formulação à situação (pré-misturas vs tratamento local)

### **Interações farmacológicas e não farmacológicas**

- Avaliação e registo

### **Adequação da duração da terapêutica**

- Existência de duração definida

### **Outras intervenções**

- Falta de eficácia  Modificação da terapêutica
- Reação adversa  Terapia antimicrobiana <3meses

### **Reavaliação**

- Definir intervalo

Descarrega aqui a tua cópia



Figura 15 - *Check-list* de apoio à decisão clínica do Médico Veterinário para o uso justificado de antimicrobianos em Clínica de Espécies Pecuárias

#### 4. Conclusão

Atravessamos tempos de mudança, transcendentem em todos os setores que compõem a sociedade contemporânea. Mudanças essas, que se repercutem, também, na fauna e flora que fazem do Planeta Terra, o único que reúne todas as condições necessárias para a vida, tal como a conhecemos. Estas alterações constituem grandes desafios endereçados à Humanidade, que por ser a que mais impacto exerce sobre os ecossistemas, é aquela que maior responsabilidade assume em promover o seu equilíbrio.

É no contexto destes desafios que surge esta dissertação, procurando contextualizar o papel do Médico Veterinário e da Indústria Farmacêutica numa abordagem *One Health* – “*Uma Só Saúde*”. De facto, a formação em Medicina Veterinária é talvez a única que capacita os seus profissionais para atuarem na interface dos três domínios deste conceito, ou seja, o Médico Veterinário exerce funções na área dos alimentos, controlando-os no percurso que fazem, do prado ao prato.

Ao mesmo tempo, não menos importante é o papel que desempenha na educação e sensibilização, tanto dos detentores de animais de companhia como dos produtores pecuários. Só é possível minimizar o impacto da RAM através da utilização responsável de antimicrobianos se todas as partes envolvidas estiverem bem informadas. O esclarecimento que o Médico Veterinário poderá fornecer aos detentores de animais em matéria de consultas de rotina, vacinação e desparasitação é fundamental para a prevenção de doenças e isto repercute-se, naturalmente, na diminuição do uso de antimicrobianos. De igual forma, os produtores pecuários beneficiam da assistência do Médico Veterinário na sua exploração através da implementação de programas de profilaxia e biossegurança que promovam a saúde dos efetivos, e que os tornem mais bem preparados no combate às doenças infecciosas.

As orientações não se devem limitar às informações veiculadas pelas autoridades competentes, devendo também capacitar o Médico Veterinário com ferramentas práticas que o auxiliem no exercício da sua profissão, e incentivar as partes interessadas a adotar uma atitude proativa na tomada de medidas destinadas a combater a RAM.

Numa tentativa de melhorar a proposta de valor da Medicina Veterinária para a gestão da crise da RAM, o objetivo principal desta dissertação de mestrado foi prover a classe de uma ferramenta que pudesse auxiliar e melhor preparar estes profissionais aquando da decisão clínica de prescrever antimicrobianos. Esta ferramenta vem reforçar o papel do Médico Veterinário ao nível da sanidade animal, e nesta matéria incube-lhe o uso e prescrição responsável de antimicrobianos. De uma forma geral, a melhor forma de minimizar a RAM e proteger os seres vivos e a economia global dos seus impactos é investindo num conjunto de medidas a aplicar à escala global, à luz dos princípios *One Health* – “*Uma Só Saúde*”. Contudo, é a nível local que estas medidas devem ser preparadas. De facto, hoje reconhece-se, pelos piores motivos, que o falhanço na preparação é a preparação do falhanço. É por

isso que, nos dias que correm, qualquer sociedade beneficiará da polivalência de um Médico Veterinário, visto que a sua ampla formação, que vai muito além da causa animal, permite uma gestão e preparação eficazes perante qualquer ameaça à saúde pública.

## 5. Bibliografia

- Abraham JJ. 1948. Some account of the history of the treatment of syphilis. *Br J Vener Dis*. [Internet]. [acedido em 23 mai 2020]. 24(4):153-161. doi: 10.1136/sti.24.4.153
- Amaro A, Correia I, Clemente L. 2020. Resistência aos antibióticos em bactérias com origem em animais da cadeia alimentar. *Veterinária Atual*. [acedido em 15 abr 2021]. <https://www.veterinaria-atual.pt/destaques/resistencia-aos-antibioticos-em-bacterias-com-origem-em-animais-da-cadeia-alimentar/>
- American Veterinary Medical Association. 2018. Antimicrobial stewardship definition and core principles. [acedido em 2 Out 2020]. <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/antimicrobial-stewardship-definition-and-core-principles>.
- American Veterinary Medical Association. 2020a. The veterinarian's role in supporting appropriate selection and use of service, assistance and therapy animals. [acedido em 30 jun 2020]. <https://www.avma.org/resources-tools/avma-policies/veterinarians-role-supporting-appropriate-selection-and-use-service-assistance-and-therapy>
- American Veterinary Medical Association. 2020b. Service, emotional support and therapy animals. [acedido em 30 jun 2020]. <https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-welfare/service-emotional-support-and-therapy-animals>
- Animal Health Europe. 2021a. Preventing Disease. [acedido em 29 abr 2020]. <https://www.animalhealtheuropa.eu/our-contribution/67-prevention-protects.html>.
- Animal Health Europe. 2021b. Disease Prevention. [acedido em 29 abr 2020]. <https://www.animalhealtheuropa.eu/focus-area/27-prevention-is-always-better-than-cure.html>
- Anthony, SJ, Epstein, JH, Murray KA, Navarrete-Macias I, Zambrana-Torrel CM, Solovyov A, Ojeda-Flores R, Arrigo NC, Islam A, Khan SA 2013. A Strategy to Estimate Unknown Viral Diversity in Mammals. [Internet]. [acedido em 25 mai 2020]. 4(5). doi:10.1128/mbio.00598-13
- Araújo ABN. 2013. As doenças infecciosas e a História dos Antibióticos. [Dissertação de mestrado]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica de Medicamentos Veterinários. 2018a. Sobre a APIFVET. [acedido a 2 jun 2020]. <https://apifvet.pt/quem-somos/>.
- Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica de Medicamentos Veterinários. 2018b. APIFVET – Animais Saudáveis, Pessoas Saudáveis. [acedido 9 jun 2020]. <https://apifvet.pt/>.
- Azevedo SMM. 2014. Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos [Dissertação de mestrado]. Porto: Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa.
- Badash I, Kleinman NP, Barr S, Jang J, Rahman S, Wu BW. 2017. Redefining Health: The Evolution of Health Ideas from Antiquity to the Era of Value-Based Care. [Internet]. [acedido 18 mai 2020]. *Cureus*. 9(2). doi:10.7759/cureus.1018.
- Barker SB, Wolen AR. 2008. The benefits of human-companion animal interaction: A review. In: *J of Vet Med Education*. [Internet]. [acedido em 30 abr 2020]. 35(4):487–495. <https://jvme.utpjournals.press/doi/10.3138/jvme.35.4.487>.
- Beef Cattle Research Council. 2020. Antimicrobial Resistance. [acedido em 1 out 2020]. <http://www.beefresearch.ca/research-topic.cfm/antimicrobial-resistance-11>
- Bell V. 2014. Introdução dos antibióticos em Portugal: ciência, técnica e sociedade (anos 40 a 60 do século XX). Estudo de caso da penicilina. [Tese de Doutoramento]. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

- Bentley R, Bennett JW. 2003. What is an antibiotic? Revisited. *Adv Appl Microbiol.* [Internet]. [acedido em 12 mai 2020]. 52:303–331. doi:10.1016/S0065-2164(03)01012-8.
- Bird BH, Mazet JAK. 2018. Detection of Emerging Zoonotic Pathogens: An Integrated One Health Approach. *Annu Rev Anim Biosci.* [Internet]. [acedido em 30 abr 2020]. 6(1):121–139. doi:10.1146/annurev-animal-030117-014628.
- Brunton LL, Hilal-Danan R, Knollmann BC, editors 2018. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 13th ed. San Diego, California (CA): Mc Graw-Hill Education.
- Cartaxo A. 2015. Caracterização do microbioma e dos perfis de resistência nos afluentes e efluentes de ETAR. [Dissertação de mestrado]. Universidade do Minho: Escola de Engenharia.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2016. History | One Health | CDC. [acedido em 11 abr 2020]. <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/history/index.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention. 2017. Alzheimer's Disease and Healthy Aging | Depression is Not a Normal Part of Growing Older. [acedido 30 jun 2020]. <https://www.cdc.gov/aging/mentalhealth/depression.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention. 2020. One Health Graphics. [acedido em 11 abr 2020]. <https://www.cdc.gov/onehealth/basics/history/index.html>.
- Chattu V, Kumar R, Kumary S, Kajal F, David J. 2018. Nipah virus epidemic in southern India and emphasizing “One Health” approach to ensure global health security. *J Fam Med Prim Care.* [Internet]. [acedido em 26 abr 2020]. 7(2):275. doi:10.4103/jfmprc.jfmprc\_137\_18.
- Chaves ACP. 2011. Interações farmacológicas em regime hospitalar de cães e gatos. [Dissertação de Mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa
- Cision PRN. 2015. AVMA: Anti-vaccination movement a risk to pet health. [acedido em 25 jun 2020]. <https://www.prnewswire.com/news-releases/avma-anti-vaccination-movement-a-risk-to-pet-health-300037705.html> [acedido em 25 jun 2020].
- Collignon P, Beggs JJ. 2019. Socioeconomic enablers for contagion: Factors impelling the antimicrobial resistance epidemic. *Antibiotics.* [acedido em 5 jun 2020]. 8(3):86 doi:10.3390/antibiotics8030086.
- Comissão Europeia. 2015. Jornal Oficial da União Europeia: Comunicação da Comissão – Orientações para a utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina veterinária (2015/C 299/04). [acedido em 5 dez 2020]. [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial\\_resistance/docs/2015\\_prudent\\_use\\_guidelines\\_pt.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/antimicrobial_resistance/docs/2015_prudent_use_guidelines_pt.pdf)
- Comissão Europeia. 2017. Comunicação da Comissão ao Conselho e ao Parlamento Europeu: Plano de Ação Europeu “Uma Só Saúde” contra a Resistência aos Agentes Antimicrobianos (RAM). [acedido em 4 dez 2020]. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=celex%3A52017DC0339>
- Conselho Europeu. 2018. Luz verde às novas regras sobre medicamentos veterinários e alimentos medicamentosos para animais. [acedido em 16 jun 2020]. <https://www.consilium.europa.eu/pt/press/press-releases/2018/11/26/green-light-for-new-rules-on-veterinary-medicines-and-medicated-feed/>.
- Constable PD, Hinchcliff KW, Done SH, Grunberg, W. editors 2017. *Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Horses, Sheep, Pigs and Goats.* 11th ed. St. Louis, Missouri: ELSEVIER

- Costa AR. 2018. Empresas de medicamentos veterinários criam associação própria. *Veterinária Atual*. [Internet]. [acedido em 30 jun 2020]. <https://www.veterinaria-atual.pt/na-clinica/empresas-de-medicamentos-veterinarios-criam-associacao-propria/>
- Costa PMD, Loureiro L, Matos AJF. 2013. Transfer of multidrug-resistant bacteria between intermingled ecological niches: The interface between humans, animals and the environment. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. [acedido 4 jun 2020]. 10(1):278–294. doi:10.3390/ijerph10010278.
- Cromwell CL. 2002. Why and how antibiotics are used in swine production. *Anim. Biotechnol*. [Internet]. [acedido em 23 março 2021]. 13 7–27. doi:10.1081/ABIO-120005767
- Davenport D. 2012. The war against bacteria: How were sulphonamide drugs used by Britain during World War II? *Med Humanit*. [Internet]. [acedido em 14 mai 2020]. 38(1):55–58. doi:10.1136/medhum-2011-010024.
- Davies P, Chapman S, Leask J. 2002. Antivaccination activists on the world wide web. *Arch Dis Child*. [Internet]. [acedido em 25 jun 2020]. 87(1):22–25. doi:10.1136/adc.87.1.22.
- Day MJ, Schultz RD. 2014. *Veterinary Immunology-Principles and Practice*. 2nd ed. NW: CRC Press Taylor and Francis Group. p. 1-2
- Dickson A, Smith M, Smith F, Park J, King C, Currie K, Langdrige D, Davis M, Flowers P. 2019. Understanding the relationship between pet owners and their companion animals as a key context for antimicrobial resistance-related behaviours: an interpretative phenomenological analysis. *Heal Psychol Behav Med*. [Internet]. [acedido em 30 jun 2020]. 7(1):45–61. doi:10.1080/21642850.2019.1577738.
- Direção Geral da Saúde, Direção Geral de Alimentação e Veterinária, Agência Portuguesa do Ambiente. 2019. Plano Nacional de Combate à Resistência aos Antimicrobianos 2019-2023 “Uma Só Saúde” [internet]. [acedido em 1 jun 2020]. Lisboa: Direção Geral da Saúde
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária. 2015. Perguntas Frequentes sobre a Raiva. [file:///C:/Users/joana/Downloads/FAQ%20texto%20RAIVA%20(2).pdf. [Internet]. Lisboa [acedido em 18 abril 2020]
- Direção Geral de Alimentação e Veterinária. 2020. Língua azul (febre catarral ovina). [acedido em 26 jun 2020]. <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=18285&cboui=18285>
- EClinicalMedicine, 2020. Emerging zoonoses: A one health challenge. *EClinicalMedicine* [Internet]. [acedido em 28 jun 2020]. 19. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100300.
- Enmarker I, Hellzén O, Ekker K, Berg AG. 2012. Health in older cat and dog owners: The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT)-3 study. *Scand J Public Health*. [Internet]. [acedido em 5 mai 2020]. 40(8):718–724. doi:10.1177/1403494812465031. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1403494812465031>.
- EPRUMA [s.d]. What we do. [acedido em 9 out 2020]. <https://epruma.eu/home/about-us/what-we-do/>
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2020. Checklist for prescribers in hospitals and other healthcare settings. [acedido em 19 mai 2020]. <https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en/checklist-prescribers-hospitals-and-other-healthcare-settings>
- European Medicines Agency. [2018-2019]. Categorização dos antibióticos utilizados em animais para uma utilização prudente e responsável [Internet]. [acedido em 30 jun 2020]. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/infographic-categorisation-antibiotics-use-animals-prudent-responsible->

use\_pt.pdf?fbclid=IwAR3Dz7GhLVwhPVQqBVDAAstrfQzWUV0afwocQTItMC88mvRc7cCrzPfbLf4

- European Medicines Agency. 2016. ESVAC: Vision, Strategy and Objectives 2016-2020 European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption 2016-2020. London, United Kingdom: European Medicines Agency. [acedido em 30 jun 2020]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-vision-strategy-2016-2020\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/european-surveillance-veterinary-antimicrobial-consumption-esvac-vision-strategy-2016-2020_en.pdf)
- European Medicines Agency. 2019. Categorization of antibiotics in the European Union. Amsterdam, Netherlands: European Medicines Agency. [acedido em 30 jun 2020]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/categorisation-antibiotics-european-union-answer-request-european-commission-updating-scientific_en.pdf)
- European Medicines Agency. 2020. Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2018. [acedido em 30 nov 2020]. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2018-trends-2010-2018-tenth-esvac-report_en.pdf)
- European Food Safety Authority 2021. The European Union Summary Report on Antimicrobial Resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2018/2019. [acedido 15 abr 2021]. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6490>
- Faburay B. 2015. The case for a 'one health' approach to combating vector-borne diseases. *African J Disabil.* [Internet]. [acedido 8 mai 2020]. 5(1):1. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3402/iee.v5.28132>
- FAOSTAT. 2019. FAOSTAT Data. Rome, Italy: Food and Agriculture of the United Nations. [acedido em 30 jun 2020]. <http://www.fao.org/faostat/en/#data/OA>
- Federation of Veterinarians of Europe. 2019. European law on veterinary medicines: what's new? [acedido em 16 jun 2020]. <https://www.fve.org/european-law-on-veterinary-medicines-whats-new/>.
- Fenner F, Henderson DA, Arita I, JeZek Z, Ladnyi ID. 1988. Smallpox and its eradication. *J Epidemiol Community Heal.* [Internet]. [acedido em 2 abr 2020]. 43(1):92–92. doi:10.1136/jech.43.1.92.
- Fialho PCPM 2017. Comunicação e Informação da Indústria Farmacêutica em Medicina Veterinária. [Dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa
- Food and Agriculture Organization of the United Nations 2016. Drivers, dynamics and epidemiology of antimicrobial resistance in animal production. ISBN 978-92-5-109441-9
- Food and Agriculture Organization of the United Nations /World Health Organization 2019. Expert meeting in collaboration with OIE on foodborne antimicrobial resistance: role of the environment, crops and biocides: meeting report. [acedido em 23 março 2021]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/33238>.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Organization for Animal Health, World Health Organization. 2018. Memorandum of understanding between the United Nations Food and Agriculture Organization and The World Organization for Animal Health and The World Health Organization [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization. [acedido em 30 jun 2020]. <https://www.who.int/zoonoses/MoU-Tripartite-May-2018.pdf>

- Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2020. What is it? | Antimicrobial Resistance. [acedido em 1 jun 2020]. <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/background/what-is-it/en/>.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2021. Animal Production: What is the problem? [acedido em 21 mar 2021]. <http://www.fao.org/antimicrobial-resistance/key-sectors/animal-production/en/>
- Food and Agriculture Organization Resistance Working Group. 2018. Antimicrobial Resistance in the Environment: Summary Report of an FAO Meeting of Experts FAO. [acedido em 30 jun 2020]. [www.fao.org/antimicrobial-resistance](http://www.fao.org/antimicrobial-resistance)
- Food and Drug Administration. 2005. FDA Announces Final Decision About Veterinary Medicine [Internet]. [acedido em 3 jun 2020]. [https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/fda\\_announces\\_final\\_decision\\_about\\_veterinary\\_medicine.pdf](https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/fda_announces_final_decision_about_veterinary_medicine.pdf)
- Gammon K. 2012. The vetting process. *Nature Medicine*. [Internet]. [acedido em 29 abr 2020]. 18(6):847–849. doi:10.1038/nm0612-847
- Gaynes R. 2017. The discovery of penicillin—new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerg Infect Dis*. [Internet]. [acedido em 13 mai 2020]. 23(5):849–853. doi:10.3201/eid2305.161556.
- GfK. 2016. GfK.Track.2PETS Estudo Sindicado Regular da GfK Vaga 2016. Apresentado em: Virbac.
- Giguère S, Prescott JF, Dowling PM, editors. 2013. *St. Antimicrobial Therapy in Veterinary Medicine*. 5th edition. Garsington Road, Oxford (UK): John Wiley & Sons, Inc
- Government of the United Kingdom. 2019. Tackling antimicrobial resistance 2019–2024. The UK’s five-year national action plan [Internet]. [acedido em 29 jun 2020]. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/784894/UK\\_AMR\\_5\\_year\\_national\\_action\\_plan.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/784894/UK_AMR_5_year_national_action_plan.pdf)
- Grupo Ad hoc de Coordenação Interagências para a Resistência Antimicrobiana. 2019. Não há tempo a perder: Acautelar o Futuro Contra Infecções Resistentes aos Medicamentos [Internet]. [acedido em 1 jun 2020]. [https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG\\_final\\_summary\\_PT.pdf?ua=1](https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_summary_PT.pdf?ua=1)
- Grupo de Interesse de Infeciologia: Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. 2018. Jornadas de Farmácia Hospitalar – Novos caminhos para os Desafios de Hoje. [acedido em 23 set 2020]. [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/joao\\_ribeiro\\_16116996825a9d7404af35e.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/joao_ribeiro_16116996825a9d7404af35e.pdf)
- Guardabassi L. 2004. Pet animals as reservoirs of antimicrobial-resistant bacteria: Review. *J of Antimicrob Chemother*. [Internet]. [acedido em 4 jun 2020]. 54(2):321–322. doi:10.1093/jac/dkh332
- Habboush Y, Guzman N. 2020. Antibiotic Resistance. StatPearls Publishing. [Internet]. [acedido em 26 mai 2020]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30020649>.
- Health for Animals. 2021. Importance of pets. [acedido em 14 abr 2021]. [https://healthforanimals.org/ourcontribution/documents/importance\\_of\\_pets.pdf](https://healthforanimals.org/ourcontribution/documents/importance_of_pets.pdf)
- Health for Animals. 2019a. How to Increase Animal Vaccination. [acedido em 9 maio 2020]. [https://healthforanimals.org/downloads/library/how\\_to\\_increase\\_animal\\_vaccination\\_80\\_recommendations.pdf](https://healthforanimals.org/downloads/library/how_to_increase_animal_vaccination_80_recommendations.pdf)
- Health for Animals. 2019b. Roadmap to Reducing the Need for Antibiotics. [acedido em 25 jun 2020].

- <https://healthforanimals.org/downloads/library/roadmap%20to%20reducing%20the%20need%20for%20antibiotics.pdf>
- Health for Animals. 2020a. How Pets Can Help in the Fight Against AMR. [acedido em 5 mai 2020]. <https://healthforanimals.org/resources-and-events/newsletter-repository/6-responsible-antibiotic-use.html?q=19>.
- Health for Animals. 2020b. HealthforAnimals - About us. [acedido em 9 jun 2020]. <https://healthforanimals.org/general/about-us.html>.
- Hodgson K, Darling M. 2011. Zooeyia: An essential component of “One Health.” *Can Vet J*. [Internet]. [acedido em 1 mai 2020]. 52(2):189–191. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022463/>
- Hunter P. 2018. The genetics of domestication. *EMBO Rep*. [Internet]. [acedido 30 abr 2020]. 19(2):201–205. doi:10.15252/embr.201745664.
- Hussain A, Ali S, Ahmed M, Hussain S. 2018. The Anti-vaccination Movement: A Regression in Modern Medicine. *Cureus*. [Internet]. [acedido em 25 jun 2020]. 10(7). doi:10.7759/cureus.2919.
- Infopédia. [s.d]. Vacina. [acedido em 3 de jun 2020]. <https://www.infopedia.pt/dicionarios/lingua-portuguesa/Vacina>
- Instituto de Higiene e Medicina Tropical da Universidade de Lisboa. 2016. HAITool: Boas Práticas para a Implementação de “Antibiotic Stewardship”. [acedido em 1 out 2020]. [http://haitool.ihmt.unl.pt/supporting%20material/HAITool\\_Book.pdf](http://haitool.ihmt.unl.pt/supporting%20material/HAITool_Book.pdf)
- Jensen CS, Fynbo L, Nielsen SB, editors 2019. *Risking Antimicrobial Resistance, A collection of one-health studies of antibiotics and its social and health consequences*. 1st ed. Switzerland: Palgrave Macmillan.
- Joint Programming Initiative On Antimicrobial Resistance. 2020. Considerations for AMR in the Covid-19 pandemic. [acedido em 22 jun 2020]. <https://www.jpamr.eu/considerations-for-antibiotic-resistance-in-the-covid-19-pandemic/>.
- Keelan J, Pavri-Garcia V, Tomlinson G, Wilson K. 2007. YouTube as a source of information on immunization: A content analysis [3]. [Internet]. [acedido em 25 jun 2020]. *J Am Med Assoc*. 298(21):2482–2484. doi:10.1001/jama.298.21.2482.
- King C, Smith M, Currie K, Dickson A, Smith F, Davis M, Flowers P. 2018. *BMC Veterinary Research*. [acedido em 14 abr 2021] 14:332. doi:10.1186/s12917-018-1646-2
- Lequarré AS, Andersson L, André C, Fredholm M, Hitte C, Leeb T, Lohi H, Lindblad-Toh K, Georges M. 2011. LUPA: A European initiative taking advantage of the canine genome architecture for unravelling complex disorders in both human and dogs. *Vet J*. [Internet]. [acedido em 30 abr 2020]. 189(2):155–159. doi: 10.1016/j.tvjl.2011.06.013.
- Lonnie JK. 2014. Combating the Triple Threat: The need for One Health Approach. In: Atlas RM, Maloy S editors. *One Health People, Animals, and the Environment*. 1st ed. San Diego: CA; p. 3-14.
- Lyons A, Alba B, Heywood W, Fileborn B, Minichiello V, Barrett C, Hinchliff S, Malta S, Dow B. 2017. Experiences of ageism and the mental health of older adults. *Aging Ment Heal*. [Internet]. [acedido em 29 abr 2020]. 22(11):1456–1464. doi:10.1080/13607863.2017.1364347.
- Maddison J. 2019. Responsible Antimicrobial Stewardship. [acedido em 23 set 2020]. <https://www.cliniciansbrief.com/article/responsible-antimicrobial-stewardship>
- Martins V. 2018. *O Fenómeno dos Animais de Estimação na Realidade Lisboaeta*. [dissertação de mestrado]. Lisboa: Faculdade de Ciências Sociais e Humanas da Universidade Nova de Lisboa.

- Mesquita R. 2019. Ferramentas de Fidelização. Nov 30 2020; Albufeira, Portugal.
- Microbiology Society. 2020a. The history of antibiotics. [acedido em 12 set 2020]. <https://microbiologysociety.org/members-outreach-resources/outreach-resources/antibiotics-uneared/antibiotics-and-antibiotic-resistance/the-history-of-antibiotics.html>.
- Moreira da Silva J. 2019. Futuro dos Medicamentos Veterinários e a Biossegurança em Contexto de Sustentabilidade. Apresentado em: O Futuro dos Serviços Veterinários nos Novos Contextos do Desenvolvimento Sustentável. Oeiras, Portugal.
- Moreira da Silva J. 2020a. Portugal no top4 de países europeus que mais adquirem antibióticos veterinários para produção. [acedido em 30 nov 2020]. <https://www.veterinaria-atual.pt/destaques/portugal-no-top-4-de-paises-europeus-que-mais-adquirem-antibioticos-veterinarios-para-producao/>
- Moreira da Silva J. 2020b. A Segurança Alimentar em tempos de Pandemia. Novos Desafios [webinar]. Abreu Advogados. 01:32 minutos. [acedido em 9 jun 2020]. <https://www.youtube.com/watch?v=KzxAmrUV2mg&feature=youtu.be>
- Nappier MT, Corrigan VK, Bartl-Wilson LE, Freeman M, Werre S, Tempel E. 2017. Evaluating Checklist Use in Companion Animal Wellness Visits in a Veterinary Teaching Hospital: A Preliminary Study. *Front Vet Sci*. [Internet]. [acedido em 24 mar 2020]. 4:87. doi:10.3389/fvets.2017.00087.
- Niewold TA. 2007. The nonantibiotic anti-inflammatory effect of antimicrobial growth promoters, the real mode of action? A hypothesis. *Poult. Sci*. [Internet]. [acedido em 23 março 2021]. doi: 86 605–609 10.1093/ps/86.4.605
- One Health Commission. 2020. What is One Health? [acedido em 13 abr 2020]. [https://www.onehealthcommission.org/en/why\\_one\\_health/what\\_is\\_one\\_health/](https://www.onehealthcommission.org/en/why_one_health/what_is_one_health/).
- Palley LS, Pearl O'Rourke P, Niemi SM. 2010. Mainstreaming animal-assisted therapy. *ILAR J*. [Internet]. [acedido em 30 abr 2020]. 51(3):199–207. doi:10.1093/ilar.51.3.199.
- People's Dispensary for Sick Animals. 2018. PSDA Animal Wellbeing. United Kingdom: YouGov. [Internet]. [acedido em 25 jun 2020]. <https://www.pdsa.org.uk/media/4371/paw-2018-full-web-ready.pdf>
- Pomba C, Rantala M, Greko C, Baptiste KE, Catry B, van Duijkeren E, Mateus A, Moreno MA, Pyörälä S, Ružauskas M, et al. 2016. Public health risk of antimicrobial resistance transfer from companion animals. [Internet]. [acedido em 4 jun 2020]. 72(4):957–968. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1093/jac/dkw481>.
- Ponte H. 2013. Plano de Ação Nacional para a Redução do Uso de Antibióticos nos Animais. Lisboa: DGAV – Ministério do Mar e da Agricultura
- Ponte MHSTD. 2017. Surveillance of Antimicrobial Consumption in Animals. [Tese de Doutoramento]. Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa
- Powell L, Chia D, McGreevy P, Podberscek AL, Edwards KM, Neilly B, Guastella AJ, Lee V, Stamatakis E. 2018. Expectations for dog ownership: Perceived physical, mental and psychosocial health consequences among prospective adopters. *PLoS One*. [Internet]. [acedido em 24 mai 2020]. 13(7). doi: 10.1371/journal.pone.0200276.
- Quinn R. 2013. Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. *Am J Public Health*. [Internet]. [acedido em 15 mai 2020]. 103(3):426–434. doi:10.2105/AJPH.2012.300693.
- Ratanji D. 2020 Mar 4. O que esperar de 2020? - VetBizz Consulting. [acedido em 7 de abr 2020]. <https://vetbizz.pt/cronicas-mensais/o-que-esperar-de-2020/>.

- Reaser JK, Clark EE, Meyers NM. 2008. All Creatures Great and Minute: A Public Policy Primer for Companion Animal Zoonoses. *Zoonoses and Public Health*. [Internet]. [acedido em 6 jun 2020]. 55(8-10):385-401. doi:10.1111/j.1863-2378.2008.01123
- Regulamento (EU) 2019/5 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de dezembro de 2018 que altera o Regulamento (CE) nº 726/2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma Agência Europeia de Medicamentos, o Regulamento (CE) nº 1901/2006 relativo a medicamentos para uso pediátrico e a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. *Jornal Oficial da União Europeia L4/24, 7/01/2019*
- Regulamento (UE) 2019/4 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de dezembro de 2018 relativo ao fabrico, à colocação no mercado e à utilização de alimentos medicamentosos para animais, que altera o Regulamento (CE) n.º 183/2005 do Parlamento Europeu e do Conselho e revoga a Diretiva 90/167/CEE do Conselho. *Jornal Oficial da União Europeia L 4/1, 7/01/2019*
- Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho de 11 de dezembro de 2018 relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE. *Jornal Oficial da União Europeia L/4.43, 7/01/2019.*
- Siddiqui Z. 2017. Essence of Completion of Drug Dosages: A Review on Drug Resistance. *Int J Contemp Med Res*. [Internet]. [acedido em 30 jun 2020]. 4(2):312-318. [https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr\\_1249\\_march\\_6.pdf](https://www.ijcmr.com/uploads/7/7/4/6/77464738/ijcmr_1249_march_6.pdf)
- Singer RS, Finch R, Wegener HC, Bywater R, Walters J, & Lipsitch M. 2003. Antibiotic resistance – the interplay between antibiotic use in animals and human beings. *The Lancet Infectious Diseases*, [internet]. [acedido em 21 mar 2021]. 3: 47-51. Doi: 10.1016/s1473-3099(03)00490-0
- Singh A, Misra N. 2009. Loneliness, depression and sociability in old age. *Ind Psychiatry J*. [Internet]. [acedido em 20 abr 2020]. 18(1):51. doi:10.4103/0972-6748.57861.
- Soares MC. 2018. Breve revisão sobre o uso de antibióticos em animais de produção e suas ligações à resistência antimicrobiana em medicina humana\*. Grupo Valouro/IACA. [internet]. [acedido em 21 mar 2021]. <https://www.agroportal.pt/wp-content/uploads/IACA-8out18-tradu%C3%A7%C3%A3o-p-PT-3%C2%BArev.pdf>
- Specter M. 2012. The mosquito solution. *The New Yorker (Annals of Science)* July 9, 2012. [acedido em 7 mai 2020]. <https://www.newyorker.com/magazine/2012/07/09/the-mosquito-solution>.
- Stanley IH, Conwell Y, Bowen C, Van Orden KA. 2014. Pet ownership may attenuate loneliness among older adult primary care patients who live alone. *Aging Ment Heal*. [Internet]. [acedido em 5 mai 2020]. 18(3):394–399. doi:10.1080/13607863.2013.837147
- Sykes J. 2012. Vaccination regimes for dogs and cats. *Preventive Medicine - Veterinary Focus: The J. World. for the Companion Animal Veterinarian*. [Internet]. [acedido em 2 jun 2020]. 22(2):29. <https://www.ivis.org/library/veterinary-focus/preventative-medicine-veterinary-focus-vol-222-jun-2012>
- Takashima GK, Day MJ. 2014. Setting the one health Agenda and the human-companion animal bond. *Int J Environ Res Public Health*. 11(11):11110–11120. doi:10.3390/ijerph11111110.
- Tan SY, Tatsumura Y. 2015. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J*. [Internet]. [acedido em 26 jun 2020]. 56(7):366–367. doi:10.11622/smedj.2015105.

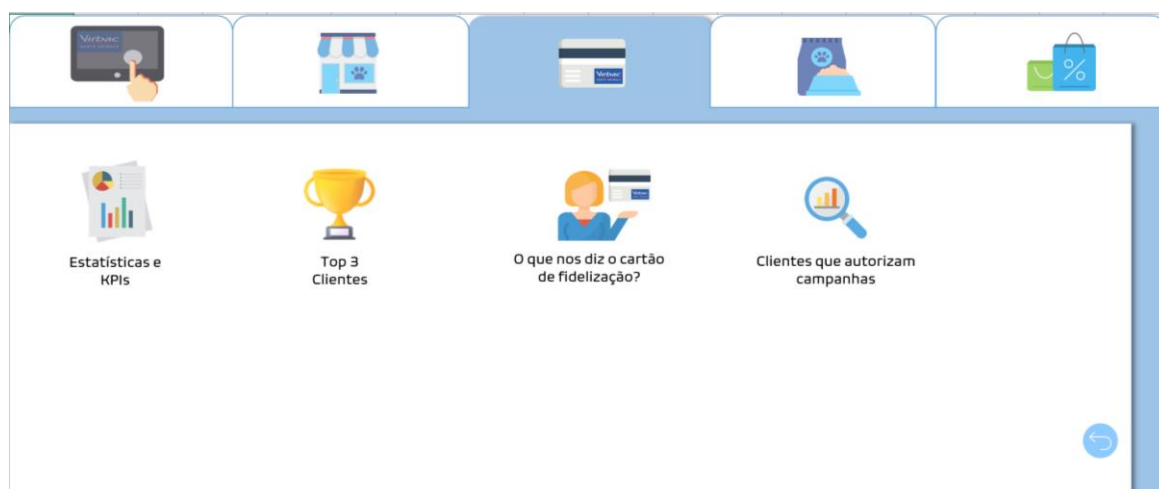
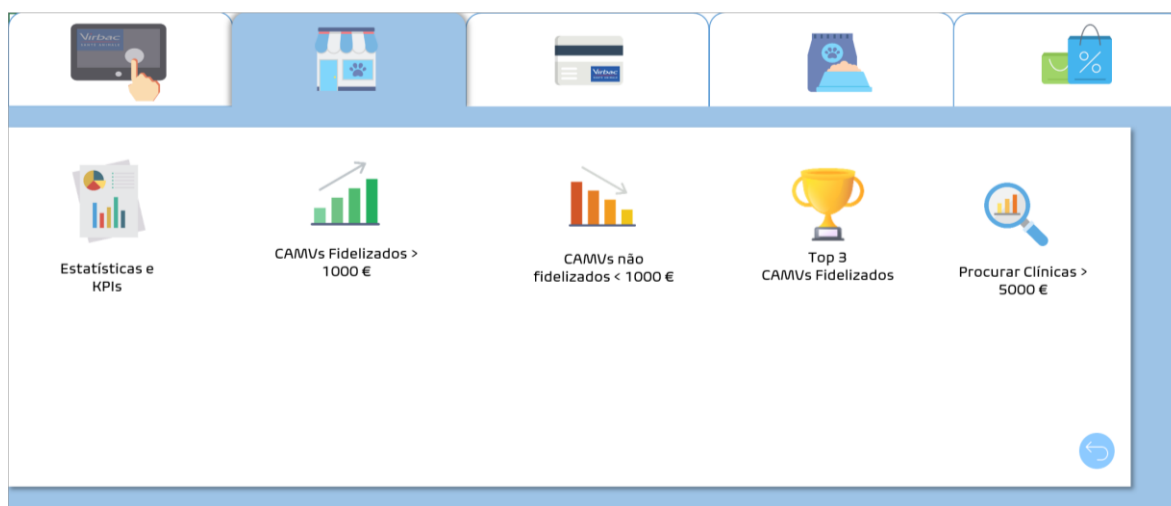
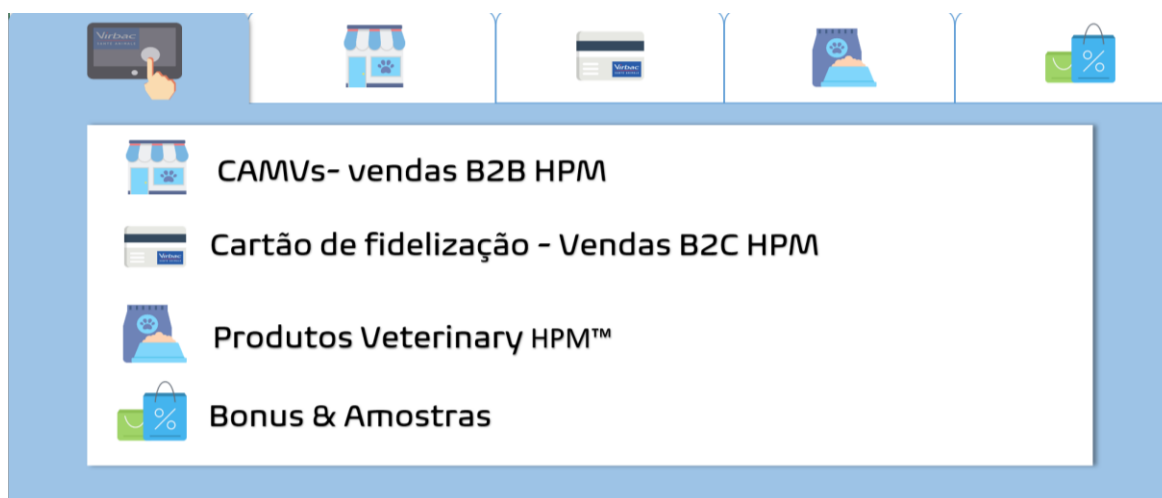
- The University of Melbourne. 2020. Australian Veterinary Prescribing Guidelines. [acedido em 5 dez 2020]. <https://vetantibiotics.fvas.unimelb.edu.au/>
- Toohey AM, McCormack GR, Doyle-Baker PK, Adams CL & Rock MJ. 2013. Dog-walking and sense of community in neighborhoods: implications for promoting regular physical activity in adults 50 years and older. *Health and Place*, 22, 75–81. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2013.03.007>
- United Nations. 2020. World Population Ageing 2019 (ST/ESA/SER.A/444) [Internet]. New York (NY): United Nations; [acedido em 1 jun 2020]. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Report.pdf>
- Van den Bogaard AE, Jensen LB, Stobberingh EE. 1997. Vancomycin-resistant enterococci in turkeys and farmers. *N Engl J Med.*, 337 (1997), pp.1558-1559 <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199711203372117>
- Veloso AJB. 2006 jan. Descobertas simultâneas e a Medicina do século XX (2a parte) - O caso da Penicilina e das sulfamidas. *Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* [Internet]. [acedido em 14 mai 2020]. 133(1):52-60. [https://www.spmi.pt/revista/vol13/vol13\\_n1\\_2006\\_52\\_60.pdf](https://www.spmi.pt/revista/vol13/vol13_n1_2006_52_60.pdf).
- Waksman SA. 1947. What is an antibiotic or an antibiotic substance? *Mycologia* [internet]. [Internet]. [acedido em 18 mai 2020]. 39(5):565–569. doi:10.2307/3755196.
- Walsh C. 2003. *Antibiotics: Actions, Origins, Resistance*. 1st ed. Press A, editor. Washington, DC. p. 1-3
- Ward-Griffin E, Klaiber P, Collins HK, Owens RL, Coren S. & Chen FS. 2018. Petting away pre-exam stress: The effect of therapy dog sessions on student well-being. *Stress and Health*, (February), 1–6. <https://doi.org/10.1002/smi.2804>
- Watson RT, Zinyowera MC, Moss RH. 1995. Climate change 1995: The IPCC Second Assessment Report [Internet]. [acedido em 21 jun 2020]. [https://library.harvard.edu/collections/ipcc/docs/36\\_\\_WGIISAR\\_FINAL.pdf](https://library.harvard.edu/collections/ipcc/docs/36__WGIISAR_FINAL.pdf)
- Weese J, DVM, DVSc, & DACVIM. 2019. Recent developments in antimicrobial resistance. *ACVIM*, 1-6
- Weese JS, Guigère S, Guardabassi L, Morley PS, Papich M, Ricciuto DR, Sykes JE. 2015. ACVIM Consensus Statement on Therapeutic Antimicrobial Use in Animals and Antimicrobial Resistance. *J Vet Intern Med.* [Internet]. [acedido em 4 jun 2020]. 29(2):487-498. <http://doi.wiley.com/10.1111/jvim.12562>
- Williams KJ. 2009. The introduction of “chemotherapy” using arsphenamine - The first magic bullet. *J R Soc Med.* [Internet]. [acedido em 3 jun 2020]. 102(8):343–348. doi:10.1258/jrsm.2009.09k036.
- Woods A, Bresalier M, Cassidy A, Mason Dentinger R. 2018. *Animals and the Shaping of Modern Medicine* [internet]. [acedido em 4 mai 2020]. Switzerland: Springer Nature. doi: 10.1007/978-3-319-64337-3.
- World Health Organization. 2015a. World report on Ageing and Health. Luxemburgo [internet]. [acedido em 29 abr 2020]. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186463/9789240694811_eng.pdf?sequence=1)
- World Health Organization. 2015b. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services.
- World Health Organization. 2017. *One Health*. [acedido em 22 março de 2021]. <https://www.who.int/features/qa/one-health/en/>

- World Health Organization. 2018. Antibiotic Resistance. [acedido em 1 jun 2020]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance>
- World Health Organization. 2019. Ten threats to global health in 2019. [acedido em 15 março 2021]. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- World Health Organization. 2020a. Constitution. [acedido em 5 junho 2020]. <https://www.who.int/about/who-we-are/constitution>.
- World Health Organization. 2020b. Antimicrobial resistance surveillance. [acedido em 30 jun 2020]. [https://www.who.int/medicines/areas/rational\\_use/AMR\\_Surveillance/en/](https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/AMR_Surveillance/en/).
- World Health Organization: Regional Office for Europe. 2011. Tackling antibiotic resistance from a food safety perspective in Europe. Copenhagen. [acedido em 3 jun 2020]. [www.euro.who.int](http://www.euro.who.int)
- World Health Organization: Regional Office for Europe. 2020. WHO/Europe | Antimicrobial resistance - One Health. [acedido em 1 jun 2020]. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/antimicrobial-resistance/policy/one-health>.
- World Organisation for Animal Health. 2020a. What is rabies? [acedido em 25 jun 2020]. <https://www.oie.int/en/animal-health-in-the-world/rabies-portal/what-is-rabies/>.
- World Organisation for Animal Health. 2020b. One Health. [acedido em 26 jun 2020]. <https://www.oie.int/en/for-the-media/onehealth/>.
- World Organisation for Animal Health. 2020c. OIE Fourth Annual Report Report on antimicrobial agents intended for use animals [Internet]. [acedido em 30 jun 2020]. [https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our\\_scientific\\_expertise/docs/pdf/AMR/A\\_Fourth\\_Annual\\_Report\\_AMR.pdf](https://www.oie.int/fileadmin/Home/eng/Our_scientific_expertise/docs/pdf/AMR/A_Fourth_Annual_Report_AMR.pdf).
- World Organisation for Animal Health. 2020d. International FAO-OIE-WHO Collaboration. [acedido em 4 dez 2020]. <https://www.oie.int/en/for-the-media/onehealth/controlling-health-risks/collaboration-internationale/>.
- Wright G. 2010. Q&A: Antibiotic resistance: where does it come from and what can we do about it? *BMC Biology*, 8: 123
- Yale - School of Public Health. 2020. Antimicrobial Resistance - Epidemiology of Microbial Diseases. [Internet]. [acedido em 2 jun 2020]. [https://publichealth.yale.edu/emd/research/antimicrobial\\_resistance/](https://publichealth.yale.edu/emd/research/antimicrobial_resistance/).
- Zinsstag J, Schelling E, Whittaker M, Tanner M, editors. 2015. *One Health: The Theory and Practice of Integrated Health Approaches*. Oxfordshire, United Kingdom: CABI.

## Anexo 1. Tabela comparativa do espectro de ação de vários de antiparasitários

Nome	Princípio ativo	Apresentação	Dirofilária sp.	Nematodes	Cestodes	Piolhos	Ácaros do Ouvido	Outros Ácaros	Pulgas	Ovos/Larvas	Carrapatos	Duração do Efeito	Preço
<b>Evicto® - Virbac</b>	Selamectina		⊗	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		1 mês	<2,5 kg – 15,81€    3  = 11,88€    <2,5 kg – 15,81€ 2,5-5,5 kg – 17,92€    3  = 13,44€    3  = 11,88€ 5,5-10 kg – 21,56€    3  = 16,17€    2,5-7,5kg – 21,07€ 10-20 kg – 26,60€    3  = 19,95€    3  = 13,20€ 20-40 kg – 36,40€    3  = 27,30€
<b>Broadline® Boehringer Ingelheim</b>	Fipronil/ (S)-metopreno/ Eprinomectina/Praziquan tel		⊗	⊗	⊗	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	1 mês 3 s 1 mês	S até 2,5kg 3SRG – 18,30€ L 2,5 - 7kg 3SRG – 20,54€
<b>Nexgard Spectra® Boehringer Ingelheim</b>	Afoxolaner e Milbemectina oxima.			⊗		⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	5 s 4 s 1 mês 1 mês	XS 2 – 3,5kg 3CP – 20,17€ S 3,5 – 7,5kg 3CP – 21,49€ M 7,5 - 15kg 3CP – 24,85€ L 15 - 30kg 3CP – 29,11€ XL 30 - 60kg 3CP – 34,40€
<b>Advantage® - Bayer</b>	Imidacloprid					⊗		⊗	⊗			1 mês 4 s 1 mês	ADVANTAGE 100 CAES AZUL CLARO 1ML 18,29 € ADVANTAGE 250 CAES VERDE 2,5ML 19,11 € ADVANTAGE 40 CAES VERDE 0,4ML 13,58 € ADVANTAGE 80 CAES LARANJA 0,8ML 17,71 € ADVANTAGE 400 CAES AZUL 4ML 17,49 € ADVANTAGE 80 CAES LARANJA 0,8ML 18,49 € ADVOCATE 100 CAO 4-10KG AZUL 1ML 17,99 € ADVOCATE 100 CAES 10-15KG VERDE 2,5ML 19,31 € ADVOCATE 40 CAO ATE 4KG VERDE 0,4ML 19,74 € ADVOCATE 40 CAES 4KG 2,5P 0,4 19,74 € ADVOCATE 40 CAES ATE 4KG 0,4ML LARANJA 19,74 € ADVOCATE 400 CAO 30-40KG AZUL 5ML 19,95 € ADVOCATE 80 CAES 4+8KG 2,5P LARANJA 19,95 € ADVOCATE 80 CAES 4+8KG 0,8ML 20,00 € STRONGHOLD SPOT ON 120MGX3VERM 21,63 € STRONGHOLD SPOT ON 15MGX3-ROSA 16,44 € STRONGHOLD SPOT ON 240MGX3VERDE 25,75 € STRONGHOLD SPOT ON 30MGX3-LILA 18,57 € STRONGHOLD SPOT ON 45MGX3-AZUL GATO 19,95 € STRONGHOLD SPOT ON 60MGX3-CAST 20,65 € STRONGHOLD PLUS < 2,5KG 3*0,25ML 18,47 € STRONGHOLD PLUS 2,6-5KG 3*0,5ML 20,66 € STRONGHOLD PLUS 5-10KG 3*1ML 22,68 €
<b>Advocate® Bayer</b>	Moxidectina Imidacloprid e		⊗	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗			1 mês 1 mês	ADVOCATE 40 CAES 10-15KG VERDE 2,5ML 19,31 € ADVOCATE 40 CAO ATE 4KG VERDE 0,4ML 19,74 € ADVOCATE 40 CAES 4KG 2,5P 0,4 19,74 € ADVOCATE 40 CAES ATE 4KG 0,4ML LARANJA 19,74 € ADVOCATE 400 CAO 30-40KG AZUL 5ML 19,95 € ADVOCATE 80 CAES 4+8KG 2,5P LARANJA 19,95 € ADVOCATE 80 CAES 4+8KG 0,8ML 20,00 € STRONGHOLD SPOT ON 120MGX3VERM 21,63 € STRONGHOLD SPOT ON 15MGX3-ROSA 16,44 € STRONGHOLD SPOT ON 240MGX3VERDE 25,75 € STRONGHOLD SPOT ON 30MGX3-LILA 18,57 € STRONGHOLD SPOT ON 45MGX3-AZUL GATO 19,95 € STRONGHOLD SPOT ON 60MGX3-CAST 20,65 € STRONGHOLD PLUS < 2,5KG 3*0,25ML 18,47 € STRONGHOLD PLUS 2,6-5KG 3*0,5ML 20,66 € STRONGHOLD PLUS 5-10KG 3*1ML 22,68 €
<b>Stronghold® Zoetis</b>	Selamectina		⊗	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		1 mês	STRONGHOLD SPOT ON 120MGX3VERM 21,63 € STRONGHOLD SPOT ON 15MGX3-ROSA 16,44 € STRONGHOLD SPOT ON 240MGX3VERDE 25,75 € STRONGHOLD SPOT ON 30MGX3-LILA 18,57 € STRONGHOLD SPOT ON 45MGX3-AZUL GATO 19,95 € STRONGHOLD SPOT ON 60MGX3-CAST 20,65 € STRONGHOLD PLUS < 2,5KG 3*0,25ML 18,47 € STRONGHOLD PLUS 2,6-5KG 3*0,5ML 20,66 € STRONGHOLD PLUS 5-10KG 3*1ML 22,68 €
<b>Stronghold® Plus Zoetis</b>	Selamectina Sarolaner		⊗	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	⊗	1 mês 4/5 s 5 s	STRONGHOLD SPOT ON 120MGX3VERM 21,63 € STRONGHOLD SPOT ON 15MGX3-ROSA 16,44 € STRONGHOLD SPOT ON 240MGX3VERDE 25,75 € STRONGHOLD SPOT ON 30MGX3-LILA 18,57 € STRONGHOLD SPOT ON 45MGX3-AZUL GATO 19,95 € STRONGHOLD SPOT ON 60MGX3-CAST 20,65 € STRONGHOLD PLUS < 2,5KG 3*0,25ML 18,47 € STRONGHOLD PLUS 2,6-5KG 3*0,5ML 20,66 € STRONGHOLD PLUS 5-10KG 3*1ML 22,68 €
<b>Bravecto Plus® MSD</b>	Fluralaner moxidectina		⊗	⊗		⊗			⊗		⊗	12 s 12 s 8 s	112,5mg – 1P – 16,86€ 250mg – 1P – 17,86€ 500mg – 1P – 18,85€
<b>Selehold® - KRKA</b>	Selamectina		⊗	⊗		⊗	⊗	⊗	⊗	⊗		1 mês	15 mg – 15,03€    15 mg – 15,03€ 30 mg – 17,13€    45 mg – 18,20€ 60 mg – 19,03€ 120 mg – 19,67€ 240 mg – 23,77€

## Anexo 2. Diversas interfaces da tabela interativa desenvolvida para apoiar a equipa de Marketing e Vendas da Virbac



The dashboard is divided into three horizontal sections, each with a navigation bar at the top and a main content area. The navigation bars contain five icons: a tablet with a hand pointing, a storefront with a paw print, a calendar, a pet, and a shopping bag with a percentage sign.

**Section 1:**

- Left icon: **Estatísticas e KPIs** (represented by a bar chart icon)
- Right icon: **Top 3 Produtos mais comprados** (represented by a trophy icon)

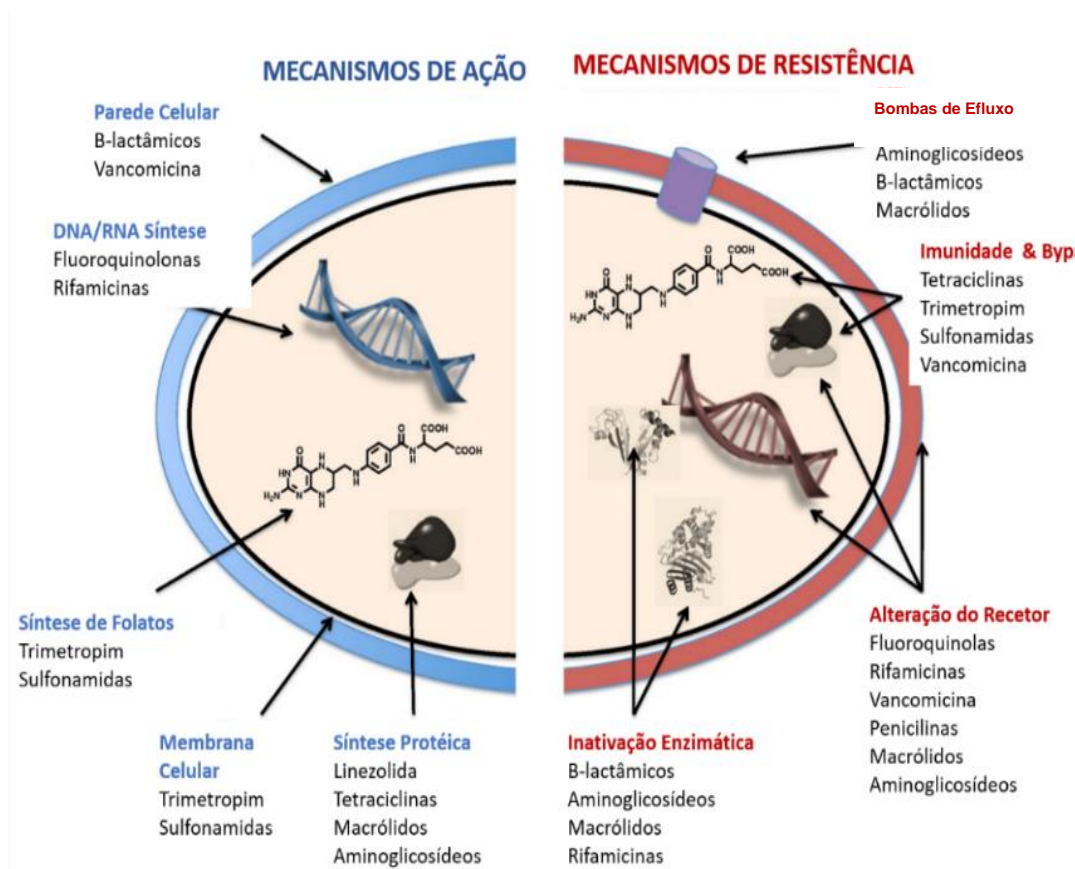
**Section 2:**

- Left icon: **Veterinary HPM Gama Preventiva™** (represented by a brown pet bowl icon)
- Right icon: **Veterinary HPM Gama Terapêutica™** (represented by a teal pet bowl icon)

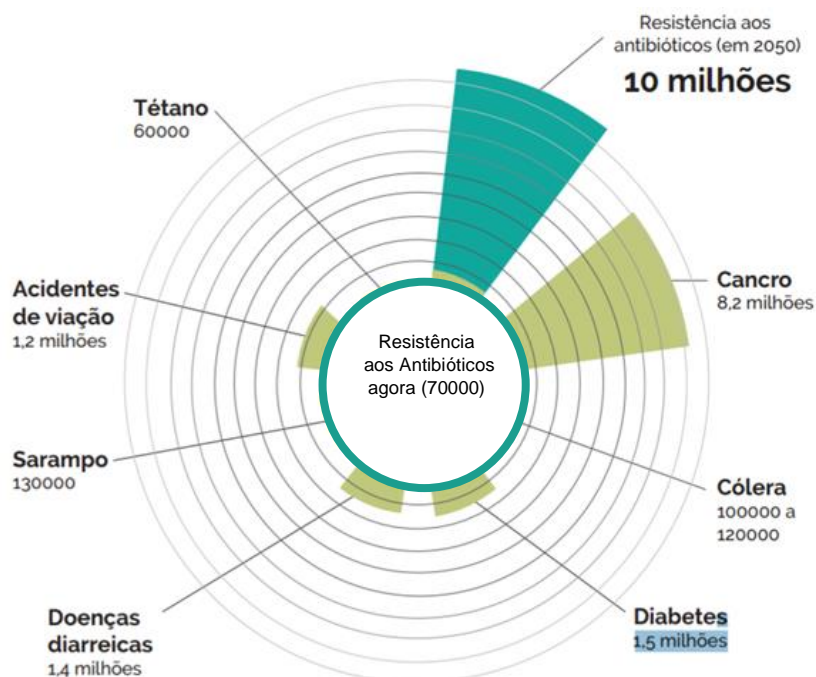
**Section 3:**

- Left icon: **Estatísticas e KPIs** (represented by a bar chart icon)
- Second icon: **Base de dados Bonus & Amostras CAMVS > 5000 €** (represented by a green Excel icon)
- Third icon: **Ranking Amostras** (represented by a yellow Excel icon)
- Fourth icon: **Ranking Bonus** (represented by a red Excel icon)
- Right icon: **Ranking Vendas B2B** (represented by a blue Excel icon)

**Anexo 3. Mecanismos de Resistência Antimicrobiana** (adaptada de Wright 2010).








**Anexo 4. Principais causas de morte em 2050** (adaptada de IHMT 2016).







**Anexo 5. Esquematização das recomendações da Indústria Farmacêutica ao nível da Prevenção** (adaptada de Health for Animals 2019b).









**Biossegurança**

	Aumentar o financiamento do governo para as instalações de explorações pecuárias;
	Educar os tratadores / encarregados das explorações para as boas práticas de biossegurança;
	Melhorar o entendimento do público no que concerne aos benefícios da biossegurança;
	Formar os tratadores / encarregados das explorações acerca dos custos / benefícios das várias medidas de biossegurança;
	Aumentar o investimento público nas boas práticas de biossegurança e na sua adoção;

**Saúde e bem-estar animal**





	Desenvolver e melhorar o acesso a produtos nutritivos na alimentação animal;
	Desenvolver e melhorar o acesso a imunoestimulantes;
	Aumentar a pesquisa em genética animal;
	Aumentar o financiamento público para pesquisa em nutrição animal;

Vacinação





	Nos países em desenvolvimento, melhorar o acesso a Médicos Veterinários ou outros profissionais de saúde capazes de administrar vacinas;
	Nos países em desenvolvimento, alocar o investimento público no âmbito da vacinação para as explorações pecuárias;
	Melhorar o acesso à vacinação em mercados necessitados;
	Nos países em desenvolvimento, melhorar o processo de regulamentação para as vacinas existentes no mercado;
	Decretar regulamentação para os novos tipos de vacinas;
	Providenciar novas vacinas;
	Melhorar a aceitação de vacinas biotecnológicas / geneticamente modificadas;
	Fortalecer a cadeia de frio do transporte, bem como a disponibilidade de vacinas resistentes ao calor.





## Anexo 6. Esquematização das recomendações da Indústria Farmacêutica ao nível da Detecção (adaptada de Health for Animals 2019b).

### Diagnóstico

	Providenciar ao mercado novas ferramentas de diagnóstico capazes de identificar doenças de forma mais rápida e precisa;
	Definir requisitos legais para proteção de dados das explorações;
	Aumentar a formação de Médicos Veterinários e outros profissionais de saúde em ferramentas de diagnóstico;
	Integrar o diagnóstico com o tratamento para permitir identificação e atendimento rápidos.







### Monitorização

	Melhorar o rastreio de doenças e a colheita de dados;
	Aumentar a formação de Médicos Veterinários para a identificação de doenças;
	Nos países em desenvolvimento, melhorar o acesso aos cuidados Médico-veterinários;
	Aumentar o financiamento público para a monitorização de doenças;

	Dar continuidade à partilha de dados sobre o volume de vendas de antibióticos em mercados onde tal é necessário;
	Quando apropriado, monitorizar os níveis de consumo de antimicrobianos;
	Monitorizar a resistência aos antimicrobianos em alimentos para animais;
	Aumentar a pesquisa sobre as vias de transferência de RAM e o papel do meio ambiente;

## **Anexo 7. Esquematização das recomendações da Indústria Farmacêutica ao nível do Tratamento** (adaptada de Health for Animals 2019b).

### **Uso responsável de antibióticos**

	Aumentar a formação de Médicos Veterinários para o uso responsável de antibióticos;
	Nos países em desenvolvimento, melhorar o acesso aos cuidados Médico-Veterinários;
	Nos países em desenvolvimento, promover a supervisão da administração de antibióticos por parte dos Médicos Veterinários;
	Melhorar a compreensão do papel dos antibióticos na saúde animal;
	Seguimento rigoroso das normas de orientação para a sua utilização, em especial nos países mais pobres;
	Promover um maior diálogo entre todos os intervenientes uso responsável;

**Anexo 8. Representação esquemática de uma equipa de “Antimicrobial Stewardship” (adaptada de IHMT 2016).**

