



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Cristiana Raquel Afonso Gonçalves

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Fluoroquinolonas em aves para consumo humano” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, do Dr. João Maia e do Professor Doutor André Pereira apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Fevereiro de 2019

Cristiana Raquel Afonso Gonçalves

**Relatório de Estágio Curricular em
Farmácia Comunitária e Monografia
intitulada “Fluoroquinolonas em aves para
consumo humano”**

Relatório de estágio e Monografia intitulada “Fluoroquinolonas em aves para consumo humano” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, do Dr. João Maia e do Professor Doutor André Pereira e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas



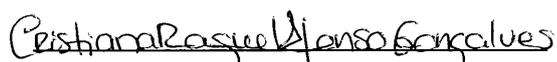
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

FACULDADE
DE
FARMÁCIA

Eu, Cristiana Raquel Afonso Gonçalves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014184347, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Fluoroquinolonas em aves para consumo humano” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 4 de fevereiro de 2019.



(Cristiana Raquel Afonso Gonçalves)

AGRADECIMENTOS

A realização deste trabalho, juntamente com o culminar de uma etapa tão importante na minha vida, contou com o apoio de muitos, e que, sem eles, nada teria sido possível e aos quais estarei sempre muito agradecida.

Em primeiro lugar quero agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade de Salamanca, Faculdade onde iniciei este meu percurso académico e à grande amiga que lá descobri, Joana. Também agradeço à minha amiga Bruna que veio comigo para Coimbra aquando da nossa transferência, e me deu um grande apoio nesta cidade que era, para mim, desconhecida.

Em segundo lugar à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, que me recebeu. Ao Professor Doutor André Pereira, pela sua orientação, apoio e disponibilidade ao longo da realização deste trabalho. Um enorme obrigado às três grandes amigas que aqui fiz, Cristina, Graça e Mariana. Amigas incansáveis, companheiras e para a vida.

Em terceiro lugar um enorme obrigado à Farmácia Machado que me acolheu e me ensinou. Ao Dr. João Maia, à Dr.^a Maria João, à Dr.^a Graziela, à Rita, à Mariana e ao Sr. Eduardo, obrigado por cada conselho, por cada conversa, por cada risada e por cada momento que proporcionaram ao longo do meu estágio.

Por último e mais importante à minha família e amigas. Às melhores do mundo, Sofia, Maria Inês e Sara. Aos meus pais e avós por toda a dedicação, por todo o amor, carinho, apoio incondicional, paciência e por estarem sempre presentes em cada etapa da minha vida. Ao Abel, namorado e amigo, companheiro. E a toda a família que me acompanhou em cada momento.

***“Déjala que baile con otros zapatos
Unos que no aprieten cuando quiera dar sus pasos
Déjala que baile con faldas de vuelo
Con los pies descalzos dibujando un mundo nuevo
Déjala que baile”***

Melendi e Alejandro Sanz

ABREVIATURAS

PARTE I

IPO – Instituto Português de Oncologia

PA – Pressão Arterial

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

SWOT – Forças, Fraquezas, Oportunidades e Ameaças

PARTE II

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

AMC – Consumo de Antimicrobianos

AMEG – *Antimicrobial Advice Ad Hoc Expert Group*

CIP – Ciprofloxacina

DAGV – Direção Geral de Alimentação Veterinária

DDD – Dose Diária Definida

HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Pressão

ELISA – *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*

ENR – Enrofloxacin

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FQs – Fluoroquinolonas

FS – Fator de Segurança

IDA – Ingestão Diária Aceitável

INE – Instituto Nacional de Estatísticas

IS – Intervalo de Segurança

JACRA – *Joint Inter-agency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis*

LMR – Limite Máximo de Resíduo

NOEL – Maior Dose que Não se Observa Efeito Tóxico

NOR – Norfloxacin

OMS – Organização Mundial de Saúde

UE – União Europeia

ÍNDICE

PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	1
1. INTRODUÇÃO	2
2. CARACTERIZAÇÃO FARMÁCIA MACHADO	3
3. ANÁLISE SWOT	4
3.1. PONTOS FORTES.....	4
3.2. PONTOS FRACOS	7
3.3. OPORTUNIDADES	8
3.4. AMEAÇAS	9
4. CASOS CLÍNICOS.....	10
5. CONCLUSÃO	12
6. BIBLIOGRAFIA.....	13
PARTE II – Fluoroquinolonas em aves para consumo humano	14
RESUMO.....	15
ABSTRACT	16
1. INTRODUÇÃO	17
2. CONSUMO DE AVES	18
3. ANTIBIÓTICOS EM VETERINÁRIA.....	19
4. QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS.....	19
5. CONSUMOS DE FQs EM MEDICINA VETERINÁRIA	23
6. FARMACOCINÉTICA E MECANISMO DE AÇÃO.....	26
7. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA.....	27
7.1. Limite Máximo de Resíduo	27
7.2. Intervalo de Segurança.....	28
8. TOXICIDADE	28
8.1. Toxicidade crónica	29
9. DETERMINAÇÃO DE FLUOROQUINOLAS	32

9.1. MÉTODOS DE SCREENING.....	32
9.1.1. Métodos microbiológicos.....	32
9.1.2. Métodos Imunológicos.....	33
9.2. MÉTODOS DE CONFIRMAÇÃO.....	33
10. OCORRÊNCIA DE FQs EM AVES PARA CONSUMO HUMANO	34
11. CONCLUSÕES	36
12. BIBLIOGRAFIA.....	37

**PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia
Comunitária**

I. INTRODUÇÃO

O farmacêutico, sendo um especialista do medicamento, tem a capacidade de orientar os utentes para a correta utilização e toma dos medicamentos e aconselhar sempre que necessário, garantindo assim uma otimização dos resultados que se pretendem atingir.

O estágio em farmácia comunitária permite o contacto direto com os utentes e, pela primeira vez, dar início à intervenção farmacêutica junto da comunidade/utentes. O estágio descrito neste documento foi realizado na Farmácia Machado – Coimbra, entre o dia 11 de setembro de 2018 e o dia 18 de janeiro de 2019, e foi orientado pelo Dr. João Maia, diretor técnico.

O relatório contempla uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) e exemplos de alguns dos casos clínicos que surgiram no decorrer do estágio.

O estágio dividiu-se em várias etapas. Iniciou com a explicação detalhada do funcionamento da Farmácia Machado e a distribuição de tarefas. Foi-me indicado começar pelo aprovisionamento, armazenamento e gestão de *stocks*. Deste modo, assimilei a dinâmica e funções do *backoffice* e foi possível desenvolver competências que me permitiram um maior e melhor conhecimento dos nomes comerciais dos medicamentos, as diferentes dosagens e a diversidade de laboratórios. Nesta primeira fase pude aprender a rececionar e gerir encomendas. Após a aquisição destes novos conhecimentos, seguiu-se a fase de acompanhar a equipa no atendimento ao público, onde pude observar qual a postura a ter para com o utente e como gerir situações de conflito, adquiri, também, competências para a utilização do sistema informático, organização de receituário e fecho de faturação. Por fim, dei início ao atendimento ao público de forma autónoma, contactei diretamente com os utentes, dispensei e aconselhei medicamentos, realizei medição de parâmetros bioquímicos e desenvolvi habilitações a nível da dermocosmética.

De um modo geral, passei por todas as áreas que a farmácia comunitária onde estagiei abrangia e pude executar as funções que me foram propostas de forma eficaz, organizada e responsável.

2. CARACTERIZAÇÃO FARMÁCIA MACHADO

A Farmácia Machado localiza-se numa das ruas principais de Celas, em Coimbra. É uma zona onde circulam vários transportes públicos e de passagem quase obrigatória para todos os moradores, muitos deles estudantes do ensino superior. Para além disso, encontra-se perto do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), Instituto Português de Oncologia (IPO) e Hospital Pediátrico.

O público alvo da farmácia é, pelos motivos supracitados, muito variado, com uma faixa etária alargada e com necessidades muito abrangentes. É possível encontrar desde jovens de nacionalidade estrangeira a utentes com idades mais avançadas e utentes de há muitos anos, o que exige uma plasticidade por parte dos funcionários no que toca a lidar com diferentes realidades, culturas e línguas.

Há um ano com novas instalações, moderna e muito bem equipada, esta Farmácia encontra-se com uma disposição ampla, organizada e de fácil ligação entre as diversas áreas de trabalho. É constituída por uma zona de atendimento ao público, tendo uma área destinada a Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) estando visíveis ao utente, mas inacessíveis aos mesmos (atrás do balcão). Acessíveis aos utentes estão os produtos de dermocosmética, alimentação dietética e alguns produtos de puericultura. É também composta por um gabinete destinado ao utente, um laboratório de manipulação de medicamentos, uma área de receção e gestão de encomendas, instalações sanitárias, e uma área de armazenamento de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Todas estas divisões asseguram os requisitos mínimos segundo a Deliberação n.º 1502/2014. Diário da República, 2.ª Série N.º 145 de 30 de Julho de 2014.

O horário de funcionamento da Farmácia Machado é de segunda a sexta, das 8h às 21h, em horário contínuo, e aos sábados das 9h às 13h. Este horário permite responder às necessidades da população da zona em que se encontra.

A equipa, que presta os melhores serviços com o maior profissionalismo e simpatia, é constituída por:

- Dr. João Maia (Proprietário e Diretor Técnico)
- Dr.ª Graziela Grade (Farmacêutica Adjunta)
- Dr.ª Rita Garrett (Farmacêutica)
- Dr.ª Mariana Lopes (Farmacêutica)
- Sr. Eduardo Cruz (Técnico Auxiliar de Farmácia)

3. ANÁLISE SWOT

3.1. PONTOS FORTES

✓ **A Farmácia e a equipa**

A Farmácia Machado é sediada num espaço moderno e a disposição dos medicamentos, da cosmética e dispositivos médicos faz com que se torne agradável e funcional, quer para os funcionários quer para os utentes que a frequentam diariamente.

A integração pela equipa da farmácia foi descomplicada e espontânea, sendo fácil para o estagiário entrar na dinâmica de trabalho. O bom ambiente e o relacionamento de cordialidade entre todos é saudável e facilita o bom funcionamento e a qualidade do atendimento aos utentes.

Houve sempre disponibilidade de toda a equipa para integrar, ensinar e esclarecer as dúvidas que foram surgindo, ajudando a melhorar o meu trabalho e a minha performance a cada dia. Todos contribuíram para o meu desenvolvimento pessoal e profissional na área da saúde.

✓ **Sifarma2000®**

A Farmácia Machado está equipada com o sistema Sifarma2000® que é uma aplicação desenvolvida para a gestão diária de uma farmácia. Este sistema permite uma otimização do trabalho diário na realização e receção de encomendas, devoluções, gestão de stocks, controlo de psicotrópicos e benzodiazepinas, bem como toda a informação alusiva ao receituário e faturação. O programa possibilita a criação de fichas de utente, onde se pode guardar a informação pessoal e clínica dos mesmos, possibilitando um melhor e mais personalizado atendimento. Possui também uma base de dados/informação científica de cada medicamento onde é possível ver posologias, contraindicações e interações medicamentosas da venda que se está a efetuar o que garante informar o utente de forma mais precisa e correta sobre a medicação que vai adquirir.

✓ **Trabalho de *backoffice***

Ao longo do estágio tive a oportunidade de rececionar encomendas, acomodar os produtos, ou fazer o retorno quando necessário. Colaborei na realização de encomendas efetuadas pelo diretor técnico, entrei em contacto com os distribuidores para encomendar produtos e

averiguar prazos de validade e stocks. Tive, também, a oportunidade de ajudar no inventário antes do fecho do ano.

Todo este trabalho foi relevante e imprescindível, pois permitiu-me ter um maior conhecimento das cartonagens dos medicamentos, associar o princípio ativo ao nome comercial, conhecer os produtos disponíveis na farmácia, bem como o local onde são armazenados, permitindo assim uma maior agilidade no atendimento.

✓ **Prazos de validade**

O armazenamento é feito segundo a norma “*First-Expire, First-Out*”, ainda assim é indispensável fazer um controlo dos prazos de validade. Este é feito segundo listagens expelidas mensalmente de forma a certificar que não seja dispensado um produto fora da validade.

✓ **Devoluções e notas de crédito**

Foi autorizado efetuar notas de devolução de produtos, por motivos como PVP errado, embalagem danificada, erro no pedido ou no envio do produto, produto em fim de validade, entre outros. Após devoluções, os armazenistas emitem notas de crédito, as quais pude regularizar.

✓ **Receituário**

A correção do receituário é um dos pontos-chave numa farmácia comunitária, pois a comparticipação por parte da entidade responsável depende do estado em que as receitas manuais se encontram. A correção é feita por duas etapas, a primeira acontece aquando da entrega da medicação e a segunda é feita pela pessoa a quem lhe foi destinada essa responsabilidade.

✓ **Dispensa e aconselhamento**

No início do estágio tive a possibilidade de assistir aos atendimentos dos farmacêuticos, o que me facilitou o entendimento de aspetos importantes a ter em conta no atendimento. Assimilei notas importantes na comunicação com os utentes, aprendi a utilizar o Sifarma2000[®], a avaliar a situação e a fazer o respetivo aconselhamento.

✓ **Estupefacientes e psicotrópicos**

Este tipo de medicamentos, pela sua essência, requer uma atenção especial, pelo que possuem uma legislação apropriada e uma verificação rigorosa. Tive conhecimento de toda a burocracia associada e procedimentos exigidos quer na dispensa, quer na faturação. Durante a dispensa destes medicamentos temos que ter a certeza a quem são dirigidos e quem os adquire, e assim recolher os dados de ambos. Após a dispensa, era necessário assinar e arquivar os documentos associados a este medicamentos e arquivar em local apropriado.

✓ **Prestação de cuidados de saúde**

Esta farmácia disponibiliza diversos serviços na área da saúde e bem estar, como a medição da pressão arterial (PA), glicemia, entre outros. Estes cuidados permitem o rastreio e aconselhamento da população e promovem o bem estar e tranquilização dos utentes.

✓ **Formações externas e internas**

Durante o estágio tive oportunidade de ampliar os meus conhecimentos a nível da dermocosmética e de algumas patologias. Foi-me permitido assistir a duas formações na área da dermocosmética, uma da gama DERCOS da VICHY e outra por parte da marca BIORGA. Participei numa formação promovida pela LIVEMED “Atualização em Farmácia Comunitária” destinada à abordagem primária em patologias como ansiedade, obstipação, entre outras.

✓ **VALORMED**

É uma entidade sem fins lucrativos, licenciada pelo Ministério do Ambiente e da Economia, encarregue pela gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de prazo e tem como objetivo atenuar o impacto dos medicamentos fora de prazo e materiais que os compõem sobre o meio ambiente e a saúde das populações.

Os farmacêuticos têm como responsabilidade a colaboração e divulgação deste programa. Ao longo do estágio, era da minha competência agilizar a devolução do contentor da valormed sempre que este se encontrava repleto.

✓ **Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro**

A Farmácia Machado tem um protocolo estabelecido com a Liga Portuguesa Contra o Cancro. Este protocolo baseia-se na cedência de medicação com receita médica a utentes abrangidos, que vêm do IPO a esta farmácia, levantar a sua medicação. Este tipo de cedência

requer a nossa atenção, pois a Liga, juntamente com a receita médica envia uma folha onde discrimina a medicação e a quantidade a dispensar, ou então a dispensa da mesma até um valor fixado por eles. À farmácia cabe fornecer a medicação ao utente e colocar as despesas na ficha da Liga, guardar todos os documentos necessários para ser entregue à Liga no final de cada mês.

3.2. PONTOS FRACOS

× Associação princípio ativo - nome comercial

Ao longo do estágio senti alguma dificuldade em associar o princípio ativo ao nome comercial do medicamento correspondente, uma vez que os utentes tendem a solicitar os medicamentos pelo nome comercial e por existir uma panóplia de nomes associados ao mesmo princípio. Assim considero que seria útil aplicar e relacionar as designações comerciais ao princípio ativo ao longo das unidades curriculares do MICF.

× Plano curricular MICF

No decorrer do curso deveria haver uma maior componente prática ao nível do conhecimento dos MNSRM, produtos de dermocosmética e medicamentos de uso veterinário, a fim de estarmos mais capacitados para o atendimento e aconselhamento ao utente.

× Receitas manuais e participações extras

Ao longo do estágio, e, tendo em conta que a farmácia se situa rodeada de clínicas e hospitais, todos os dias aparecem receitas manuais. Para mim, ao início, foi um pouco complexa toda a orgânica e logística que as receitas manuais requerem. E, ao longo do curso pouco ou nada nos foi ensinado a este nível. Apesar de as receitas manuais, teoricamente terem um fim à vista, a realidade é que ainda são muitas as que passam pelo dia-a-dia de uma Farmácia Comunitária. Juntando as receitas manuais às participações extra Serviço Nacional de Saúde (SNS), uma logística mais que não estamos de todo familiarizados.

× Pouca credibilidade no estagiário

No atendimento aos utentes, em algumas situações, quando reparam que estão a ser atendidos por um estagiário, pude observar alguma sensação de desconforto deixando

transparecer pouca confiança. Assim tive de recorrer a um colega farmacêutico que me desse uma segunda opinião, situação que causou constrangimentos, não só no tempo do atendimento, como também na qualidade do mesmo.

3.3. OPORTUNIDADES

↳ Filosofia “Kaizen”

A farmácia Machado através da empresa GLINT aderiu à filosofia Kaizen (kai=mudar; zen=melhor). Com origem japonesa, é uma iniciativa que tem como linha de base a “melhoria contínua” em todas as pessoas, todos os dias e em todas as áreas. Trata-se de plano orientador que se rege por princípios como:

- Processos consistentes conduzem aos resultados desejados;
- Ver por si para compreender a situação atual;
- Falar com dados e gerir com base em factos;
- Tomar medidas para prevenir e corrigir as causas raiz dos problemas;
- Trabalhar como equipa.

A criação de um placar onde se colocam atividades a decorrer na farmácia, o ponto de situações (saldo cartão saúde, iniciar vendas com a ficha dos utentes, crédito de utentes), sugestões de melhorias, medidas implementadas e resultados, é uma forma de levar para a frente esta filosofia. Como forma de obter melhores resultados e a fazer as devidas correções são feitas reuniões semanais entre a equipa da Farmácia.

↳ Publicidade

A publicidade associada às redes sociais, sites específicos ou ainda publicidade na farmácia acaba por ser uma estratégia que potencia vendas, chama a atenção dos utentes levando a rotação de produtos que poderão estar parados.

↳ Consultas de Nutrição

As consultas de nutrição são uma valência de grande importância, uma vez que pode levar ao aumento das vendas de produtos relacionados com a área e trazer mais população para o estabelecimento, podendo assim, ajudar a desenvolver as competências no âmbito da nutrição e ter oportunidades de *cross-selling*.

Aconselhamento farmacêutico

Nos doentes polimedicados, e nos utentes em geral, o aconselhamento farmacêutico torna-se indispensável, na medida em que garante a eficácia da terapêutica melhorando a qualidade de vida e a auto e hétero confiança dos utentes.

3.4. AMEAÇAS

Parafarmácias

As parafarmácias, sobretudo as que se encontram ligadas a um hipermercado, constituem uma ameaça para a farmácia, pois são espaços que proliferam a grande velocidade, com preços bastante competitivos e os utentes nem se preocupam que não haja aconselhamento adequado feito por pessoal especializado.

Farmácias com horário alargado

Existem, tanto em Coimbra, como no país, Farmácias com horários de 24h e outras com horário até às 24h, todos os dias, não me referindo apenas às Farmácias integradas em Centros comerciais. Este tipo de horários, permitidos pelas entidades competentes, fazem com que os serviços de atendimento permanente (obrigatórios por lei) sejam desnecessários. Nota-se na Farmácia uma baixa afluência aquando dos serviços de atendimento permanente, principalmente se esta se encontra próxima de Farmácias com os horários referidos.

Procura de medicamentos sujeitos a receita médica

Durante o estágio ocorreram variadas situações de aquisição de MSRM sem prescrição médica. A minha posição, perante estes casos, foi a de explicar aos utentes as consequências sérias e os riscos que acarreta a tomada de medicamentos sem o consentimento médico.

A grande diversidade de laboratórios

Há uma variadíssima gama e diversidade de laboratórios, pelo que é quase impossível, devido a gestão e logística, que a farmácia possua todos os medicamentos dos laboratórios disponíveis no mercado. Por vezes, os utentes, como estão habituados a uma determinada cartonagem, e, devido à idade avançada de muitos, torna-se difícil explicar que o princípio ativo do medicamento seja o mesmo, impossibilitando algumas vendas.

Produtos esgotados e/ou rateados

Ao longo do estágio, aquando da receção de encomendas, pude reparar que alguns medicamentos se encontravam esgotados e/ou rateados. Estes são enviados para as farmácias em menor quantidade e com menor frequência. Em relação aos esgotados não é dado nenhum esclarecimento sobre a sua reposição. Falo de medicamentos que são essenciais aos utentes, e pude ver o desespero, compreensível, de alguns deles, quando começou a falhar o stock do Sinemet® (medicamento indicado para o Parkinson) e que ainda não está disponível numa das dosagens.

4. CASOS CLÍNICOS

CASO I

R.F., sexo feminino, 21 anos, deslocou-se à farmácia com queixas de prurido vaginal, corrimento esbranquiçado, sem odor, com prurido e rubor. Negou hematúria e dor. Pelos sintomas descritos assumi o possível diagnóstico de candidíase vaginal, aconselhei Gino-Canesten® creme vaginal (clotrimazol 10mg/g) e solução de lavagem antisséptica Saugella®. Furneci a informação necessária, como usar o aplicador com o creme, hora de aplicação e duração do tratamento. Alertei para o facto de a persistência dos sintomas motivar o aconselhamento médico.

CASO 2

J.G., sexo feminino, 37 anos, dirigiu-se à farmácia por mau estar, congestão nasal, odinofagia. Negou antecedentes pessoais e medicação habitual.. Aconselhei a toma de Cêgripe® (paracetamol 500mg + maleato de clorofenamina 1mg), 2 comprimido 3 vezes ao dia, durante 3 dias e sugeri pastilhas para a dor de garganta, Strepfen® com ação anti-inflamatória e analgésica. Informei que caso os sintomas permanecessem, por mais de três a cinco dias, devia deslocar-se ao médico. Aconselhei ainda Isomar® spray nasal para lavagem das fossas nasais e Imunavit® (vitamina C, zinco, equinácea, própolis) para reforço das defesas Imunitárias do organismo. Indiquei-lhe também medidas não farmacológicas, tais como, reforço hídrico (ingestão de água morna, chás, em especial chá de limão com mel para amaciar a garganta) e afastar-se de ambientes poluídos ou excessivamente quentes.

CASO 3

A.F., sexo feminino, 34 anos, dirigiu-se à farmácia por disúria e polaquiúria. Solicitou, se lhe poderia dispensar Fosfomicina, medicamento que já tinha tomado, sob indicação médica, por infeções urinárias recorrentes. Expliquei-lhe que, sendo a fosfomicina um antibiótico, não estaria autorizada a dispensar tal medicação sem consentimento médico.

Após uma breve conversa, apercebei-me que as queixas poderiam não ser de uma infeção urinária, pois muitas vezes há sintomas que se podem confundir. No entanto, sendo a utente propícia a infeções do trato urinário aconselhei a toma de um suplemento alimentar Cistisil®. Este suplemento é a junção de Arando vermelho (com propriedades antioxidantes, rico em proantocianidina tipo A que evita a fixação das bactérias às membranas da mucosa formando uma barreira protetora), Uva-ursina (planta com propriedades antibacterianas, rica em taninos com ação adstringente que ajuda no combate contra as inflamações), entre outros. Recomendei a toma de 1 comprimido de 12 em 12 horas nesta altura em que se sente com o sistema urinário mais frágil, passando a 1 comprimido por dia de forma a reforçar o sistema urinário e prevenir o reaparecimento de infeções do trato urinário. Por fim, aconselhei a ida ao médico para prevenir um avanço da infeção.

5. CONCLUSÃO

O estágio possibilita a aplicação prática dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico e proporciona uma maior evolução dos conhecimentos práticos da futura profissão. A nível pessoal proporciona o desenvolvimento e crescimento do ser humano e ainda a realização e concretização de um sonho que se torna cada vez mais próximo e palpável, conduzindo-nos à realidade do mercado de trabalho que será necessário enfrentar a curto prazo.

Senti muitas lacunas aquando da aplicação prática dos conhecimentos adquiridos no percurso académico durante o estágio. Senti que havia necessidade de uma disciplina, pelo menos no 5º ano, centrada apenas na Farmácia Comunitária, pois grande parte do estágio está centrado à volta desta vertente. A logística das receitas, manuais ou eletrónicas, participações extra SNS, Sifarma2000®, comunicação com o público, entre outros aspetos.

No entanto, tive oportunidade de crescer a nível pessoal e profissional e perceber que o farmacêutico não é apenas um distribuidor de medicamentos, tendo um papel relevante na melhoria da saúde dos utentes, através dos cuidados, aconselhamento e dos serviços que presta na farmácia.

Consolidei a ideia de que esta profissão, a profissão que me realiza em quanto ser humano, é exigente e desafiante, exigindo uma procura de informação e atualização constante de conhecimentos. Para além disso exige uma inteligência emocional no atendimento ao público e na gestão de conflitos e emoções.

6. BIBLIOGRAFIA

Deliberação n.º1502/2014. Diário da República, 2.a Série N.º145 de 30 de Julho de 2014.

GLINTT – SIFARMA [Consultado a 13 janeiro de 2019]. Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>

INFARMED - Infomed – Base de dados de medicamentos. [Consultado a 7 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <http://app7.infarmed.pt/infomed/inicio.php>

INFARMED – Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde. [Consultado a 7 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispensa_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790

KAIZEN INSTITUTE – O que é Kaizen ?. [consultado a 16 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/significado-de-kaizen.html>

VALORMED – [Consultado a 6 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <http://www.missaoambiente.pt/valormed>

PARTE II – Fluoroquinolonas em aves para consumo humano

RESUMO

O objetivo desta revisão bibliográfica foi alertar para a problemática da administração de antibióticos, muitas vezes de forma abusiva, em aves produzidas para o consumo humano e a ligação desta problemática com a resistência a antibióticos por parte da população humana.

O consumo de aves tem vindo a aumentar em toda a União Europeia ao longo dos últimos anos. Este aumento deve-se ao custo reduzido deste tipo de alimentos e ainda porque o seu consumo está relacionado com uma dieta hipocalórica, fazendo assim parte de uma alimentação mais saudável.

O risco da utilização de antibióticos em medicina veterinária, nomeadamente em animais para consumo humano está associado à emergência de resistências bacterianas. Tema atual de discussão relacionado com a saúde humana e animal.

As fluoroquinolonas (FQs) são antibióticos com aplicação tanto em medicina veterinária como em medicina humana. Possuem uma grande atividade frente a um grande espectro de bactérias e, devido à sua baixa percentagem de união a proteínas plasmáticas têm um bom volume de distribuição, constituindo assim uma vantagem para o tratamento de infeções do trato respiratório e urinário.

Em Portugal o consumo de FQs em medicina veterinária é o mais elevado da União Europeia tendo em conta a carne para consumo humano produzida. Este consumo traduz-se também em elevados índices de resistências bacterianas a FQs, nomeadamente em bactérias provenientes de aves produzidas para consumo humano.

É necessário apelar ao uso racional destes antibióticos na indústria alimentar minimizando a emergência de resistências bacterianas e possível transmissão ao Homem através dos alimentos consumidos.

Palavras-chave: Fluoroquinolonas, aves, resistência bacteriana, antibióticos, saúde.

ABSTRACT

The purpose of this work was to address the issue of the use of antibiotics, often abusively, in poultry produced for human consumption and the relation of this issue with the emergence of bacterial resistance.

The consumption of poultry has been increasing throughout the European Union in recent years. This increase is due to the reduced cost of this type of food and also because its consumption is related to a low fat intake, thus making it part of a healthier diet.

The risk of using antibiotics in veterinary medicine, particularly in animals for human consumption, is associated with the emergence of bacterial resistance. Current topic of discussion related to human and animal health.

Fluoroquinolones (FQs) are antibiotics used in both, veterinary medicine and human medicine. They have a large spectrum against bacteria and, due to their low binding to plasma proteins have a good distribution volume, thus constitute an advantage for the treatment of respiratory and urinary tract infections.

In Portugal the consumption of FQs in veterinary medicine is the highest in the European Union taking into account the meat for human consumption produced. This consumption also translates into high rates of bacterial resistance to FQs, particularly in bacteria from poultry produced for human consumption.

It is necessary to make aware for the rational use of these antibiotics in the food industry, minimizing the emergence of bacterial resistance and possible transmission to humans through the food chain.

Keywords: *Fluoroquinolones, poultry, bacterial resistance, antibiotics, health.*

I. INTRODUÇÃO

A população humana preocupa-se cada vez mais com a sua saúde, havendo a percepção do perigo que certos riscos alimentares podem trazer para a mesma (DGAV, 2009).

A carne de aves é uma das fontes de proteínas mais consumida no mundo, pois é muito rica em proteínas de elevada qualidade, aminoácidos essenciais, vitaminas e sais minerais. Esta apresenta também um baixo teor em gordura e é um alimento economicamente acessível para grande parte da população, incluindo em Portugal (Simões, 2010).

Nos aviários são regularmente usados antibióticos para prevenir e tratar doenças. A administração de antibióticos a estes animais exige uma avaliação minuciosa sobre os possíveis impactos na saúde, tanto humana como animal, tendo em conta a presença de resíduos de antibióticos em tecidos edíveis e a emergência de resistências bacterianas em animais destinados ao consumo humano. O uso incontrolado deste grupo de medicamentos, nestes animais, pode fazer com que haja um aumento da emergência de resistências bacterianas, resultando desse aumento, a perda de eficácia destes medicamentos na medicina humana (Silva *et al.*, 2010). Em particular, será abordado o uso de Fluoroquinolonas (FQs), um grupo de antibióticos extensamente utilizado, tanto em medicina humana como em veterinária.

As FQs caracterizam-se pela boa atividade antimicrobiana, inclusive contra microorganismos poucos suscetíveis ou resistentes a outros antibióticos. Têm um excelente comportamento farmacocinético e são de fácil administração. São poucas as interações com outros fármacos, permitindo o seu uso concomitante com outros medicamentos. Possuem boa absorção e distribuição nos tecidos, o que garante uma concentração mínima inibitória para a maioria dos microorganismos causadores de doenças em animais. Estes fármacos representam, sem dúvida, uma excelente ferramenta para a clínica em medicina veterinária, no entanto, dados de resistência microbiana justificam o cumprimento das recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS) para o uso controlado destes antibióticos (Silva e Hollenbach, 2010).

2. CONSUMO DE AVES

A carne de aves possui diversas vantagens em relação a outras carnes: acessibilidade, sem incompatibilidades religiosas, imagem saudável, emissões limitadas de gases com efeito de estufa, custos de produção mais baixos, tempo de criação mais curto e investimentos exigidos mais baixos. Como consequência, a produção e o consumo de aves têm aumentando ao longo dos anos. No futuro, prevê-se que a carne de frango seja o principal estimulador do crescimento da produção de carne. A acessibilidade desta carne e os seus baixos custos de produção contribuem para a tornar a carne mais escolhida nos países em desenvolvimento, tanto para consumidores quanto para produtores. Na União Europeia (UE), estima-se que a produção de carne de aves continue a aumentar nos próximos 10 anos. Com preços de ração relativamente baixos, podemos esperar que a produção total da UE cresça para 15 milhões de toneladas em 2026 (AVEC 2017).

Em Portugal, segundo o Instituto Nacional de Estatísticas (INE), o consumo de animais de capoeira tem vindo a aumentar ao longo dos anos (Tabela I).

Tabela I: Capitação de carne per capita (kg/hab.) por tipo de carnes, 2013-2017, INE

	2013	2014	2015	2016	2017
Carne de bovinos	16,9	17,6	17,8	18,2	18,9
Carne de suínos	43,0	43,6	44,8	43,7	43,7
Carne de animais de capoeira	36,4	37,8	39,1	41,0	42,1
Carne de ovinos e caprinos	2,4	2,4	2,3	2,3	2,3
Outras carnes	1,9	2,2	2,1	2,3	2,2
Miudezas	4,9	4,6	5,1	5,1	4,8
Total	105,5	108,2	111,2	112,6	114

3. ANTIBIÓTICOS EM VETERINÁRIA

No início do século XIX, a criação de animais para consumo humano ocorria em quintas pequenas, por norma unifamiliares, onde as aves eram alimentadas sobretudo com pasto e milho. Com o passar dos anos, esta realidade foi alterada. A produção de animais em pequena escala, no meio de quintas familiares pequenas foi, com o tempo, abandonada e trocada pela produção em massa, em locais de grandes dimensões (Verhoef-Verhallen e Rijs, 2003).

A Enrofloxacin (ENR) e Sarafloxacin (SARA) são FQs apenas permitidas em medicina veterinária, apesar de estarem integradas num grupo de antibióticos importante para uso humano. No entanto, o principal metabolito da ENR é a Ciprofloxacin (CIP), FQ muito utilizada em medicina humana. O uso de ENR em veterinária foi proibida nos Estados Unidos da América (EUA), em 2005, aquando de um estudo efetuado pela *Food and Drug Administration* (FDA), que concluiu que o seu uso em veterinária era prejudicial à Saúde Pública, apesar da oposição da Bayer®, para quem não se justificava a sua retirada do mercado (FDA, 2004; FDA, 2005). Adicionalmente, as resistências bacterianas, com origem na utilização de FQs, com regularidade, se observarem a todo o grupo (FQs) e não apenas ao antibiótico que foi utilizado (FAO/WHO/OIE, 2007).

4. QUINOLONAS E FLUOROQUINOLONAS

As quinolonas surgiram, acidentalmente, como produto secundário da síntese de um agente atimalárico, de atividade conhecida e comprovada, a cloroquina. A substância foi descoberta no ano de 1962 por Leshner e Cols durante uma destilação na síntese da cloroquina. No entanto, este produto secundário mostrou possuir atividade antimicrobiana, surgindo assim a primeira quinolona; o Ácido nalidíxico (Figura 1) (Andriole 2000; Higgins et al., 2003; Machado et al., 2009). As quinolonas abrangem um amplo grupo de antibióticos sintéticos (Marín Carrillo, 2008). Na década de 70 foram introduzidos na terapêutica outros compostos relacionados com este, o ácido oxolínico e a cinoxacin (Machado et al., 2009). O Ácido nalidíxico tem um espectro limitado a *Enterobacteraceae* e, por isso sofre limitações a nível da sua absorção e distribuição, sendo apenas efetivo no tratamento de infeções do trato urinário (Ball, 2000; Marín Carrillo, 2008). Apresentava evidências de muitos efeitos

secundários e desencadeou uma rápida resistência bacteriana, o qual levou ao desenvolvimento de novos compostos (Céspedes, 2008).

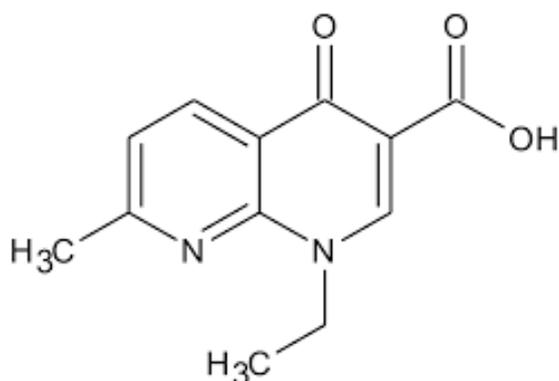


Figura 1: Ácido nalidíxico

Em 1980, a adição de uma molécula de flúor na posição 6 e de um anel de piperazina na posição 7 à estrutura da quinolona básica deu origem às chamadas FQs, fazendo aumentar a capacidade de absorção e distribuição do fármaco nos tecidos e aumentar a atividade antibacteriana deste grupo, ganhando efetividade contra *Pseudomonas aeruginosa* e cocos gram-positivos (Ball, 2000; Marín Carrillo, 2008).

As mudanças estruturais associadas a esta segunda geração aumentam também a sua biodisponibilidade oral e distribuição sistêmica (Marín Carrillo, 2008).

A NOR (Figura 2) foi a primeira FQ que surgiu, sendo também a primeira a ser utilizada como antibiótico para medicina humana, em tratamentos de doenças respiratórias e do trato urinário (Ovando *et al.*, 2004).

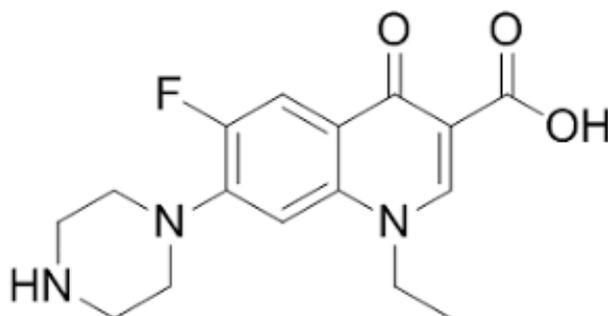


Figura 2: Norfloxacin

A CIP (Figura 3), FQ de segunda geração, comercializou-se em 1987 e é a FQ mais utilizada para o tratamento de infecções no homem, sendo a sua utilização proibida em animais (Ovando *et al.*, 2004). Esta, como já foi referido anteriormente, é um metabolito da ENR.

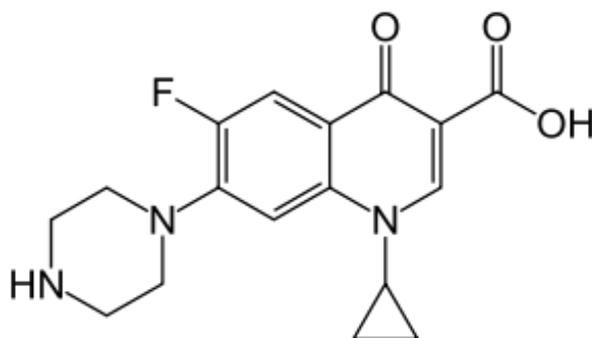


Figura 3: Ciprofloxacina

A ENR (Figura 4), sendo também uma FQ de segunda geração, é de uso exclusivo em medicina veterinária sendo a sua absorção é quase completa (Takahashi, Hayakawa e Akimoto, 2002).

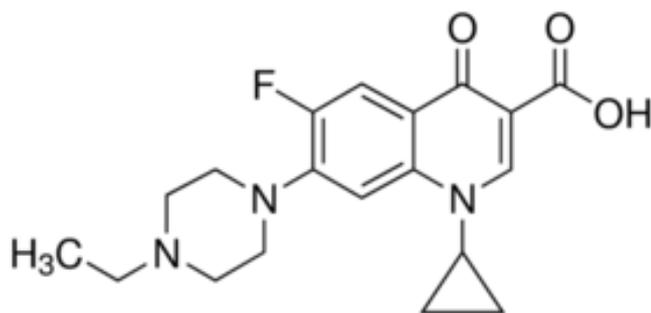


Figura 4: Enrofloxacina

Abordadas a primeira e segunda geração é importante dizer que a terceira geração mantem as características da segunda, tendo apenas um aumento da atividade contra bacterias gram-positivas, possuem também uma grande biodisponibilidade oral e um tempo de semivida prolongado, uma menor toxicidade sobre o sistema nervoso central e uma menor interação com o sistema do citocromo P450 (Ball, 200; Martínez *et al.*, 2006). Aqui, por exemplo, incluímos a levofloxacin (Marín Carrillo, 2008). A quarta geração mantem um bom espectro de ação contra bacterias gram-negativas, gram-positivas (Sharma, Jain e Jain,

2009). No entanto, na Tabela 2 é possível observar a classificação das quinolonas nas diferentes gerações.

Tabela 2: Classificação das Quinolonas. (Adaptado BALL, 2002; Anderson *et al.*, 2003).

QUINOLONAS			
FLUOROQUINOLONAS			
1ª GERAÇÃO	2ª GERAÇÃO	3ª GERAÇÃO	4ª GERAÇÃO
Ácido nalidíxico	Ciprofloxacina	Balofloxacina	Alatrofloxacina
Ácido oxolínico	Enoxacina	Geprafloxacina	Clinafloxacina
Ácido pipemídico	Fleroxacina	Levofloxacina	Garenoxacina
Ácido piromídico	Lomefloxacina	Pazufloxacina	Gatifloxacina
Cinoxacina	Nadifloxacina	Sparfloxacina	Gemifloxacina
Flumequina	Norfloxacina	Temafloxacina	Moxifloxacina
Roxaclina	Ofloxacina	Tosufloxacina	Prulifloxacina
	Plefloxacina		Sitafloracina
	Rufloxacina		Trovafloxacina
	Enrofloxacina*		

*Uso exclusivo em veterinária

5. CONSUMOS DE FQs EM MEDICINA VETERINÁRIA

As FQs são categorizadas pelo Grupo de peritos sobre antimicrobianos (AMEG) na categoria 2 (Tabela 3), implicando que são necessárias restrições na utilização em animais para consumo humano (EMA / AMEG, 2016). O que significa que esses antibióticos só devem ser usados em medicina veterinária quando não há alternativas terapêuticas (ECDC/EFSA/EMA, 2017).

Tabela 3: Categorização de antibióticos utilizados em medicina veterinária, AMEG (Adaptado <http://resistenciaantibioticos.es/es>).

Categorização de antibióticos utilizados em medicina veterinária		
Categoria AMEG	Antibióticos	Uso e Risco
Categoria 1 Menor risco para a saúde pública	Penicilinas de curto espectro, Macrólidos, Tetraciclinas, Rifamicinas	Uso prudente
Categoria 2 Maior risco para a saúde pública	Fluoroquinolonas, Cefalosporinas de 3ª e 4ª geração, Aminoglicosídeos, Penicilinas de largo espectro	Uso restrito a casos em que não haja alternativas
Categoria 3 Não autorizados em uso veterinário	Carbapenemes, Fosfomicinas, Glicopeptídeos, (...)	Uso restringido a casos excepcionais
Categoria 0 Não incluídos em 1, 2 e 3	Cefalosporinas de 2ª geração, Sulfamidas (...)	De primeira eleição

Segundo o *ECDC/EFSA/EMA second joint report (2017)*, as quinolonas (FQs e outras quinolonas) são consideradas pela OMS como antibióticos criticamente importantes (CIAs) (5ª revisão - lista da OMS CIA; WHO, 2017).

Em comparação com o primeiro relatório *Joint Interagency Antimicrobial Consumption and Resistance Analysis (JIACRA – Análise de consumo de antibióticos e resistências bacterianas)*, o número de países que reportaram dados de consumos de antibióticos (AMC) no homem e em animais para consumo humano aumentou.

Em geral, na maioria dos países, o consumo de FQs foi menor em animais para consumo humano do que em humanos, à exceção de três países, incluindo Portugal, em que o consumo foi maior em animais que em humanos (Figura 5).

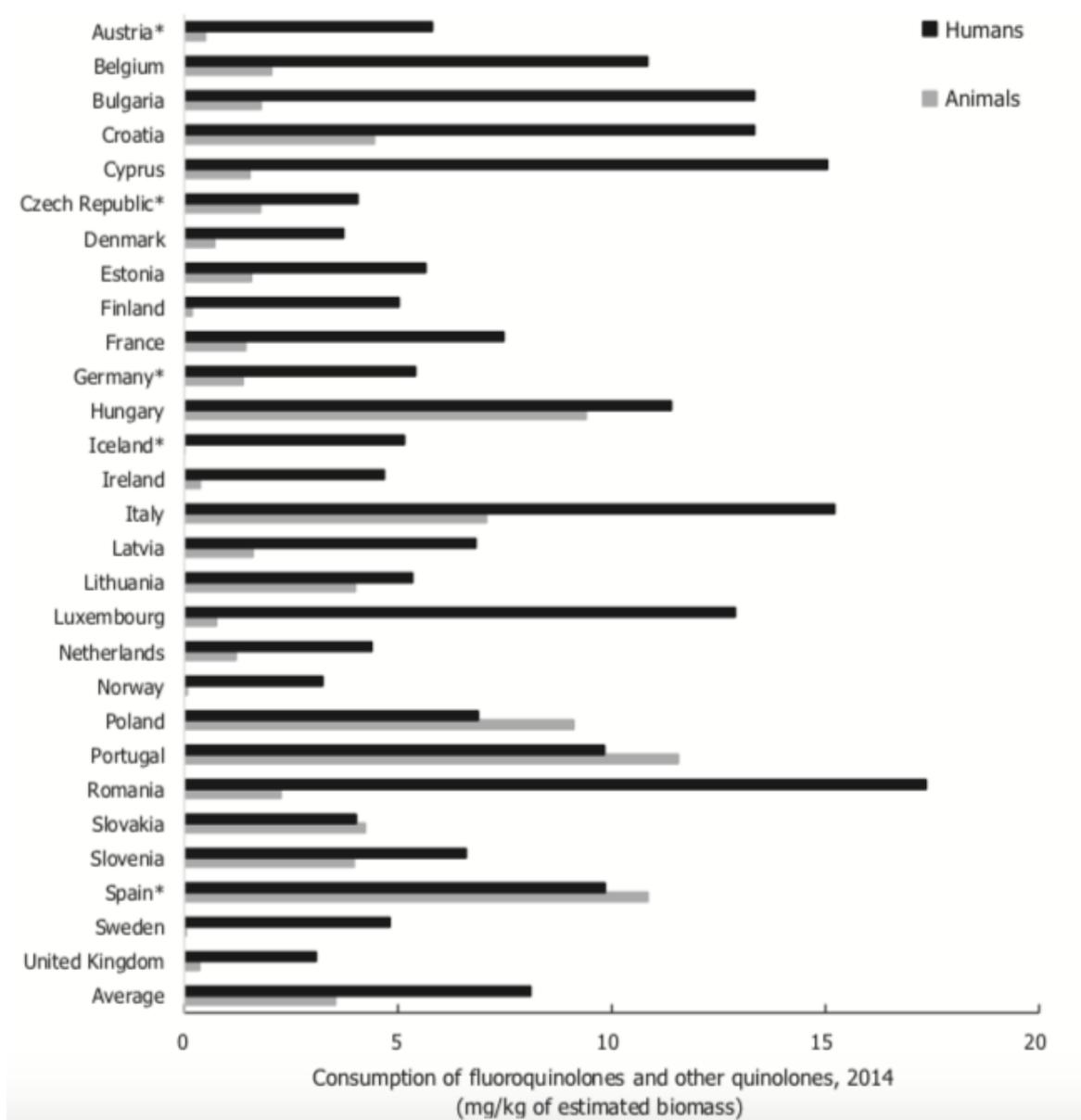


Figura 5: Consumo de fluoroquinolonas e outras quinolonas pelo Homem e animais produtores de alimentos por país, Estados Membros da UE / EEE, 2014.

No entanto, é de salientar a variação entre os países na quantidade de FQs consumida em humanos ou animais, que é muito marcada.

Embora as FQs sejam consideradas pela OMS como CIAs prioritárias, elas são amplamente utilizadas tanto no meio hospitalar como no ambulatório (WHO, 2017).

Em 2017, a produção total de carne de frango na UE-28 foi de 15,9 milhões de toneladas, um aumento de 23% em relação a 2012. Os principais países produtores de carne de peru são a Polónia, Alemanha, França, Itália e Espanha, com uma quota comum de 80% do total da UE. A Tabela 4 apresenta uma visão geral da produção total de carne de aves, subdividida em frangos, perus, patos e outras aves, para alguns países da UE (AVEC 2017). É de salientar que Portugal, em 2016 é o país com maior consumo de FQs por tonelada de carne de aves produzida.

Tabela 4: Utilização e antibióticos em medicina veterinária em animais para consumo humano (ESVAC 2016) e produção de aves (AVEC 2017) por país.

País	Venda de antibióticos 2016 (toneladas)		Produção de aves em 2017 (toneladas)			
	FQs	Outras Quinolonas	Frangos	Perus	Patos	Outras aves
Áustria	<1	<1	112 000	25 000	0	0
Bélgica	<1	<1	435 000	3 000	0	27 000
Itália	0,79	0,82	975 000	325 000	6 000	66 000
Portugal	4,29	<1	281 000	39 000	10 000	16 000
Grécia	3,52	7,46	175 000	3 000	0	0
Espanha	2,35	<1	1 237 000	201 000	4 000	69 000
República Checa	2,72	<1	160 000	9 000	9 000	0

6. FARMACOCINÉTICA E MECANISMO DE AÇÃO

Um antibiótico deve caracterizar-se por uma fácil absorção, uma boa biodisponibilidade, um elevado volume de distribuição e tempo de semivida (Céspedes, 2008). O comportamento farmacocinético do mesmo varia nas diferentes espécies animais (Escudeiro *et al.*, 1999), devido as diferenças morfológicas e fisiológicas (Marín Carrillo, 2008).

A absorção das quinolonas ocorre, praticamente, na sua totalidade a nível do trato gastrointestinal depois de uma administração oral (Céspedes, 2008). Devido à sua baixa percentagem de ligação às proteínas plasmáticas têm volumes de distribuição elevados e apresentam boa penetração nos tecidos e células. Considerando-se agentes valiosos para o tratamento de infeções causadas por bactérias intracelulares (Hooper, 1998). São úteis no tratamento de infeções do trato respiratório. As novas FQs têm um grande interesse a nível do setor veterinário (Marín Carrillo, 2008).

Depois da administração oral ou intravenosa, as FQs têm uma distribuição rápida nos tecidos e fluidos corporais (Hoffken, 1985), eliminam-se por via renal em forma de metabolitos, sendo a sua metabolização feita no fígado (Céspedes, 2008).

O mecanismo de ação das FQs baseia-se na inibição da atividade catalítica de duas enzimas responsáveis e essenciais à replicação e transcrição do ácido desoxirribonucleico (ADN) bacteriano: a ADN girase e a topoisomerase IV. O ADN tem uma dupla hélice que pode ser enrolada e desenrolada, o grau de enrolamento do ADN depende da ação das duas enzimas anteriormente referidas. (Silva e Holenbach 2010; Hooper e Wigley).

A ADN girase é responsável pelo enrolamento negativo do ADN, isto é, o enrolamento do ADN bacteriano numa direção oposta ao da dupla hélice de ADN. Este enrolamento do ADN é indispensável para a replicação, transcrição e recombinação do ADN bacteriano, sendo assim necessárias para o crescimento e divisão das células bacterianas. A inibição deste processo levará à morte das mesmas (Felli, 2007).

A topoisomerase IV participa na separação do ADN e permite a cisão dos cromossomas no fim da replicação, fazendo com que cada uma das bactérias permaneça com o seu próprio genoma. A interação com a ADN girase permite o desdobramento do ADN aquando da replicação e separação do ADN (Dougherty, Beaulieu e Barrett, 2001; Céspedes, 2008). A topoisomerase IV é o alvo inicial das quinolonas com ação nas bactérias gram-positivas e a ADN girase será o alvo principal das quinolonas que atuam em bactérias gram-negativas (Van Bambeke *et al.*, 2005).

7. AVALIAÇÃO DE SEGURANÇA

Numa perspetiva de segurança alimentar, os alimentos não devem conter resíduos de antibióticos que excedam os limites máximos de resíduos fixados pelo Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de maio de 2009, que prevê procedimentos comunitários para o estabelecimento de limites máximos de resíduos (LMRs) de substâncias farmacologicamente ativas nos alimentos de origem animal. Por conseguinte, é necessário aplicar um intervalo de segurança adequado após a administração do antibiótico em animais destinados ao consumo humano, a fim de garantir que a concentração dos resíduos nos tecidos e nos produtos de origem animal é inferior LMRs estabelecidos (Comunicação da Comissão, 2015/c 299/04).

7.1. Limite Máximo de Resíduo

O LMR é a concentração máxima de resíduo de um contaminante permitida num alimento (EMEA, 2005).

Para a obtenção deste valor, estabelece-se a ingestão diária aceitável (IDA), considerando que esta é a quantidade que um ser humano pode ingerir diariamente, ao longo de toda a sua vida, sem que haja qualquer risco proveniente desta exposição (EMEA, 2005). A IDA é calculada com base no valor de concentração mais elevado que não provoca efeitos adversos (NOEL) ou no valor da concentração mais baixa que provoca efeitos adversos (LOEL), multiplicado por um fator de segurança (FS), sendo este variável, conforme a toxicidade do composto e os dados disponíveis sobre o mesmo (EMEA, 2005).

Nem todos os compostos usados têm um LMR definido. Alguns não são considerados perigosos, não tendo LMRs. Outros têm LMRs temporários e outros, são ainda, proibidos para uso animal. Os LMRs variam dependendo da espécie e da tecido edível que se avalia. Relativamente às aves, o LMR da ENR é calculado para a soma de CIP+ENR, sendo para tecido muscular, rim e fígado, 100µg/kg, 300µg/kg e 200µg/kg respetivamente. Para a Danofloxacina estima-se um LMR de 100µg/kg para o músculo e de 400µg/kg para o rim. (Huet *et al.*, 2006; Regulamento (UE) N.º 37/2010). Não existe LMR definido para a CIP e NOR, pois o seu uso está proibido em medicina veterinária (EMEA, 2005).

7.2. Intervalo de Segurança

O intervalo de segurança (IS) corresponde a um período de tempo mínimo que decorre entre a última administração do antibiótico ao animal de consumo humano e o seu abate, protegendo a saúde do consumidor. Não existe um IS instituído para a CIP e NOR, uma vez que não são permitidos em medicina veterinária (EMEA, 2007). No entanto, alguns estudos mostraram que quando se administrava a um animal 18mg/kg de NOR durante 5 dias sucessivos, era possível observar que os resíduos de NOR permaneciam até 6 dias no fígado e no rim, ficando no músculo 96 horas após a última administração. No plasma não foram encontrados resíduos de NOR nas 24 horas após a sua administração (Diaz *et al*, 2001).

No caso da ENR, a farmacêutica Bayer recomenda que, quando administrada em frangos (carne e vísceras), o IS seja de 7 dias e no caso de perus (carne e vísceras) seja de 10 dias. Estudos executados com a ENR, em que foram aplicadas doses de 10mg/Kg a frangos durante 5 dias seguidos, revelaram que não é possível detetar resíduos de ENR no cérebro, coração, baço, músculo do peito e da coxa ao fim de 48 horas; no soro, pulmão e pele não foram detetados resíduos ao fim de 72 horas. Para o fígado, rim e gordura foram precisas 96 horas para não serem detetados resíduos (EL-Aziz *et al.*, 1997).

8. TOXICIDADE

A toxicidade de uma FQ depende da dose e da espécie a que se destina (Bertino e Fish, 2000). Em medicina humana, têm sido descritas reações agudas de fotossensibilidade, alteração da microflora intestinal e efeitos sobre o sistema nervoso central (Marín Carrillo, 2008).

O uso das FQs é limitado devido a manifestação de efeitos adversos que, em ocasiões apresentam-se de forma leve, ainda que frequente, ou de forma mais grave (Céspedes, 2008).

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) menciona que as concentrações de FQs presentes na carne reservada ao consumo humano apresenta um risco baixo de toxicidade aguda (EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005,2007), no entanto, importa referir a toxicidade crónica consequente do uso de FQs em carne.

No que diz respeito aos antibióticos, os estudos de toxicidade determinam que os

resíduos destes, ainda microbiologicamente ativos, são potencialmente capazes de alterar a microflora intestinal do consumidor (EMEA, 2005).

8.1. Toxicidade crónica

O uso de antibióticos em animais reservados à alimentação humana é a principal causa da emergência de resistência bacteriana aos antibióticos (EFSA, 2013). Sendo que também as FQs e, em especial, a ENR induz a emergência de bactérias patogénicas no trato digestivo de aves, instituindo uma problemática a nível da saúde animal e pública (Costa, 2002). A utilização excessiva de FQs faz com que as bactérias do trato digestivo destes animais fiquem em contacto constante com o antibiótico, originando um reservatório de estirpes de bactérias resistentes às FQs. Em muitas situações, as estirpes de bactérias contraem resistência a todas as FQs, não se limitando somente às que são administradas (resistência cruzada) (FAO/WHO/OIE, 2007).

As zoonoses são infeções e doenças que se transmitem entre animais e seres humanos. Podendo estas transmissões ocorrerem pelo consumo de produtos alimentares de origem animal ou do contacto entre o homem e o animal doente. As bactérias resistentes aos antibióticos presentes nos animais para consumo humano podem também transmitir a sua resistência a outras bactéria patogénicas (Manie *et al.*, 1998; Mota *et al.*, 2005).

Os primeiros casos de resistência bacteriana mencionados foram identificados no final de 1980 (Lehtopolku, 2011). O problema da resistência bacteriana leva a graves complicações médicas, já que diminui a eficácia do, ou dos antibióticos, à qual a estirpe se tornou resistente (Allix, 2010).

O uso de FQs em aves e o desenvolvimento de resistência são, por várias razões, a causa de muitas preocupações. Primeiramente, devido ao facto de as galinhas e frangos serem reservatórios naturais para muitos microrganismos patogénicos, como é o caso da *Campylobacter* e da *Salmonella* que podem adquirir resistências através da utilização das FQs nestes animais. No matadouro também pode haver transmissão de bactérias resistentes entre carcaças. Contabiliza-se que cerca de 20% das aves possam ficar contaminadas por esta via relativamente à contaminação por *Salmonella* e 80% para a contaminação por *Campylobacter* (FDA-CVM, 2000).

Tendo em conta a diretiva 2003/99/CE, alusiva à vigilância de zoonoses e agentes zoonóticos, todos os países da UE são obrigados a controlar e informar casos de resistência microbiana em *Salmonella* e *Campylobacter* (EFSA, 2013).

A ocorrência de resistência à CIP e ao ácido nalidíxico em países da UE foi alta, 30,8% para ambos os compostos. Podendo assim observar-se uma crescente resistência a antibióticos a nível global nos últimos anos. Os níveis de resistência a estes antibióticos, CIP e ácido nalidíxico, variaram de 0% a 90,2% entre os Estados Membros. Num padrão semelhante aos dados de 2010, a maior ocorrência de CIP e ácido nalidíxico foi reportada por Portugal (90,2%), seguida de Espanha e Polónia. Portugal foi ainda, o único país a relatar resistência a CIP e ácido nalidíxico entre isolados de *S. Enteritidis* de frangos. Em ambos os casos, observou-se um nível extremamente alto de resistência (93,1%) (EFSA, 2013).

Salmonella

Em 1997 a OMS concluiu que existem provas que o uso de antibióticos em animais elegia serotipos de *Salmonella* não tifoide que mostravam resistência aos antibióticos. Essas bactérias foram depois transmitidas aos seres humanos pelo contacto direto com os animais ou através da alimentação (Guardabassi, 2010). As FQs integram um importante grupo de antibióticos na medicina humana e o aumento da resistência, por parte de bactérias como a *Salmonella*, leva a um risco de saúde pública, devido à diminuição da eficácia no tratamento de infeções em medicina humana (Centeno, 2010; Haese, 2004).

Quase todas as aves têm no seu intestino *Salmonella*, podendo ser portadores assintomáticos. Por norma, esta é transmitida aos humanos pela ingestão de alimentos, como é o caso dos ovos, leite e carne de aves. Outros alimentos podem ser contagiados através de contaminação cruzada, no caso de serem preparados na mesma bancada e com os mesmos instrumentos utilizados em alimentos já contaminados, como por exemplo os legumes, ou também, no caso de não se lavar as mãos entre o manuseamento de carne crua e saladas (WHO, 2008).

A salmonelose em humanos manifesta-se pelo aparecimento de febre, dor abdominal, náuseas e vômitos. Grande parte das infeções provocadas por *Salmonella* apresentam sintomas de doença gastrointestinal e não requerem terapêutica com antibióticos. Apesar disso, pode por vezes apresentar uma sintomatologia mais grave, juntamente com desidratação (EFSA, 2013). As salmoneloses aparecem com muita frequência em humanos, no entanto, a transmissão direta não é comum, sendo a maior parte das infeções relacionadas à transmissão através de produtos alimentares contaminados (Oliveira *et al.*, 2005).

A CIP é utilizada no tratamento das salmoneloses e, assim, a resistência da *S. enterica* à CIP torna-se num problema grave de saúde pública (Randall *et al*, 2006).

Campylobacter

A *Campylobacter* é um agente patogénico que a maior parte das vezes é transmitido ao ser humano pela ingestão de produtos alimentares contaminados: carne, leite cru e alguns produtos lácteos; pode ainda contaminar o peixe e produtos derivados, mexilhões e legumes frescos, embora esta contaminação ocorra com menor frequência. Existem mais formas de contágio, como por exemplo o contacto com aves vivas, a ingestão de água a partir de fontes de água não tratada, a convivência com animais de estimação e outros animais que possam ser fontes de provável infeção (EFSA, 2013).

Os frangos são muitas vezes colonizados com *Campylobacter* quando têm apenas duas semanas de vida, quando expostos a outros animais, como outros frangos, roedores, insetos e águas contaminadas, excretando elevadas quantidades de *Campylobacter*. Pode, também, haver infeção aquando do transporte de aves e no abate quando as condições de higiene não são adequadas (FDA, 2005).

As manifestações médicas que mais surgem deste agente são: diarreia e enterite. Em ocorrências mais graves, pode, inclusive, chegar a provocar sequelas neuropatológicas, como é o caso da síndrome de Guillian-Barré.

O tratamento que tem sido prescrito para casos de campilobacteriose inclui o uso de FQs. No entanto, um aumento da prevalência de resistência por parte da *Campylobacter* às FQs revelou que o seu uso na produção de aves limita a eficácia clínica (Price *et al.*, 2005). O aumento da emergência da resistência bacteriana aconteceu após as FQs terem sido autorizadas para o uso em aves de capoeira. Realizaram-se estudos com o propósito de avaliar se a ingestão de aves de capoeira levava a um aumento de infeções de *Campylobacter* resistentes às FQs. Os resultados dos mesmos foram conclusivos quanto ao facto de o consumo de aves e seus derivados estarem intimamente ligados a infeções com bactérias resistentes a FQs (Price *et al.*, 2005).

9. DETERMINAÇÃO DE FLUOROQUINOLAS

A presença de antibióticos na carne destinada ao consumo humano é controlada pelas entidades oficiais de fiscalização e serviços analíticos, na sequência da decisão 2002/657/CE da UE. Cada estado membro precisa de ter um programa de controlo de resíduos de antibióticos. Para esta monitorização é imprescindível desenvolver metodologias analíticas que incorporem critérios para identificação e confirmação dos antibióticos. Tendo em conta que a concentração de resíduos de antibióticos presentes nos alimentos é muito baixa, são necessárias metodologias analíticas sensíveis e específicas. Os métodos de monitorização de resíduos estão divididos em dois grupos: os métodos de *screening* e os métodos de confirmação (Toldrá *et al.*, 2006).

Os primeiros são metodologias simples, rápidas, pouco dispendiosas e sensíveis, de forma a não se obter resultados falsos negativos. Estes métodos devem mostrar um resultado credível sobre a presença ou ausência do antibiótico em estudo nas amostras para valores de concentração ao nível dos LMRs, proporcionando assim o reconhecimento de amostras que são ilegais. São exemplos de métodos de *screening* os métodos microbiológicos e imunoquímicos (Companyó, 2009).

Os segundos, devem mostrar elevada exatidão, precisão, especificidade e sensibilidade, assim como assegurar resultados evidentes, isto é, proporcionar informações relativas à estrutura química do antibiótico a analisar e permitir a sua quantificação exata para valores de concentração ao nível dos LMRs. Como métodos de confirmação, é utilizada a Cromatografia Líquida acoplada à Espectrometria de Massa em Tandem (LC-MS/MS) (MacNeil e Ellis, 1995; Companyó *et al.*, 2009).

9.1. MÉTODOS DE SCREENING

9.1.1. Métodos microbiológicos

Baseiam-se na inibição do crescimento microbiano, possibilitando a deteção de antibióticos unicamente num ensaio. (Souza, 2012). São métodos muito sensíveis, rápidos e que permitem analisar um grande número de amostras. (Woodward e Shearer, 1995). No entanto, esta técnica não permite a diferenciação entre compostos relacionados ou combinações de antibióticos, pois é uma técnica que não apresenta especificidade, necessitando sempre uma análise e interpretação cuidada dos resultados obtidos (Companyó

et al, 2009).

9.1.2. Métodos Imunológicos

Os ensaios imunológicos baseiam-se na reação antígeno-anticorpo, tendo em conta que este tipo de interação é muito específica e muito útil para a detecção de resíduos veterinários e químicos nos produtos de origem animal, e são frequentemente utilizados para uma detecção qualitativa e quantitativa de antibióticos nos mesmos produtos (Veloso et al., 2002).

Estes testes são frequentemente utilizados como métodos de *screening*, devido à sua elevada sensibilidade e limites de detecção inferiores aos LMRs. Apresentam simplicidade de execução, são rápidos e permitem a análise de um grande número de amostras, uma das técnicas que é muito usual é o método de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), neste caso o sistema de detecção é um reagente marcado com uma enzima. O composto a estudar é colocado em contacto com os anticorpos e adiciona-se uma quantidade pré-definida do mesmo composto marcado por um radioisótopo, por uma enzima ou um marcador fluorescente. O antibiótico em estudo terá de competir na reação entre o anticorpo e o composto marcado, para se poder ligar aos recetores específicos do anticorpo (Toldrá et al., 2006).

Os benefícios do uso de métodos imunológicos devem-se à sua apresentação na forma de kit, possibilitando analisar um grande número de amostras por cada kit, rápida utilização e elevada especificidade e sensibilidade comparando com a detecção convencional de outros métodos. Apesar de estes serem mais práticos do que os métodos microbiológicos, podem mostrar reações cruzadas e tornam-se mais onerosos, sendo desta forma a pesquisa mais cara (Aetrs et al., 1995; Toldrá et al., 2006).

9.2. MÉTODOS DE CONFIRMAÇÃO

A Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC) é o método instrumental mais usado para a determinação de FQs em alimentos (Zhao et al., 2007). Este tipo de metodologia utiliza diversos tipos de detetores, tais como os detetores fluorimétricos, que se utilizam na detecção de FQs, devido à sua fluorescência natural (Meyer, 2013). A detecção por fluorimetria apresenta várias vantagens, especialmente a sensibilidade (na ordem dos

$\mu\text{g}/\text{kg}$) e seletividade (Zhao *et al.*, 2007). Apesar disso, hoje em dia, é mais preciso realizar a confirmação por MS/MS, um equipamento mais complexo e caro, mas fundamental para a identificação dos compostos (Hermo, Barrón e Barbosa, 2006; Rocha *et al.*, 2015).

10. OCORRÊNCIA DE FQs EM AVES PARA CONSUMO HUMANO

São poucos os estudos realizados sobre resíduos de FQs em tecidos edíveis de aves para consumo humano em Portugal.

Em Portugal existem dois estudos realizados nesta área, um publicado em 2010 e outro em 2018.

O estudo realizado em 2010 em mercados locais de Coimbra e Porto, onde foram recolhidas, num total de 98 amostras, 61 amostras de frango e 37 de peru, durante um período de um ano. Neste estudo foram feitas análises para proceder a deteção de FQs como a CIP, NOR, SARA e ENRO. A frequência total de contaminação das amostras de frango com FQs foi maior em Coimbra (53,6%) do que no Porto (36,4%). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre cada frequência de FQs, para ambos os tipos de amostra, nessas regiões. Os níveis médios de contaminação do frango com ENRO, SARA e FQs totais foram maiores no Porto. Um dos aspetos mais importantes da avaliação de risco de substâncias químicas é a determinação do grau de exposição do organismo humano. A frequência de contaminação foi de 44,2% e 37,8% para as amostras de frango e peru, respetivamente. Apenas uma amostra positiva de frango foi contaminada com ENRO em níveis superiores ao LMR. Segundo o EDI calculado, o estudo concluiu que não haveria risco para a população portuguesa (Pena *et al.*, 2010).

Em relação ao estudo publicado em 2018, no período de 2013 a 2015 foram recolhidas 182 amostras, 164 de frango e 18 de peru. Esta recolha foi efetuada em supermercados do continente português e em cantinas escolares no distrito de Coimbra. Focando-me apenas na recolha em cantinas escolares, com um total de 74 amostras, 68 de frango e 6 de peru. Aqui, o objetivo foi detetar a presença de NOR, CIP e ENR no músculo das aves para consumo humano (Pereira *et al.*, 2018). As amostras recolhidas nas cantinas escolares eram de origem portuguesa, espanhola e inglesa. Este estudo demonstrou que há uma contaminação generalizada de FQs em carne de aves, com frequências de deteção de 62%. Além disso, houve amostras que excederam o LMR estabelecido para a ENR, e outras apresentaram NOR (Tabela 5), FQ que não é autorizada em medicina veterinária em animais

para consumo humano. Estes resultados corroboram o estudo apresentado pela EFSA, onde Portugal e Espanha foram identificados como os países com mais casos reportados de resistência a FQs em frangos (Pereira *et al.*, 2018).

Tabela 5: Resultados obtidos nas amostras analisadas adquiridas em cantinas escolares (adaptado de Rodrigues, 2016 e Pereira *et al.*, 2018).

Fluoroquinolonas		Portugal (n=24) Amostras Positivas	Espanha (n=40) Amostras Positivas	Reino Unido (n=10) Amostras Positivas	Total (n=74) Amostras Positivas
NOR	n	2	4	3	9
	%	5.9	10.0	30.0	12.2
CIP	n	10	27	4	41
	%	29.4	67.5	40.0	55.4
ENR	n	2	1	4	7
	%	5.9	2.5	40.0	9.5

Este estudo concluiu que, apesar das altas frequências de deteção, as concentrações médias foram baixas. No entanto, a exposição contínua de bactérias a essas baixas concentrações de FQs pode promover o surgimento de resistência bacteriana, diminuindo a eficácia desse importante grupo de antibióticos na medicina humana (Pereira *et al.*, 2018).

II. CONCLUSÕES

Os antibióticos, nomeadamente as FQs continuam a ser utilizadas em grande escala na produção de aves para consumo humano. Este uso frequente e a crescente emergência de resistências bacterianas aos mesmo levam à necessidade de assegurar a utilização prudente desta classe de medicamentos, reduzindo assim o consumo desnecessário em aves para consumo humano. A diminuição do uso de FQs resultará em reduções de AMC, o que, por sua vez, deverá ter um impacto benéfico sobre a ocorrência de resistência às mesmas. O relatório da JIACRA salienta ainda que existem diferenças importantes em toda a UE no uso destes antibióticos em animais para consumo humano e reduzir seu uso desnecessário terá um impacto na ocorrência de resistências bacterianas.

As bactérias estão a adquirir resistências a uma velocidade que se torna cada vez mais difícil de acompanhar face à baixa disponibilidade de antibacterianos no mercado. O desenvolvimento de novos antibióticos está a diminuir a cada ano que passa, assim, assegurar a eficácia dos que atualmente temos e que têm manifestado resultados favoráveis será o grande objetivo de todos os profissionais de saúde.

Hoje em dia, o mercado farmacêutico beneficia a investigação de medicamentos para doenças crónicas como a diabetes, pondo de parte o desenvolvimento de novos antibióticos.

O uso indiscriminado de antibióticos é um grave problema de segurança alimentar em Portugal, sendo importante promover o uso responsável de antibióticos em medicina humana e em medicina veterinária.

12. BIBLIOGRAFIA

- AERTS, M.; HOGENBOOM, A.; BRINKMAN, U. – Analytical strategies for the screening of veterinary drugs and their residues in edible products. *Journal of Chromatography B: Biomedical Applications*. 667 (1995) 1-40.
- ALLIX,E. – Promotores de crescimento para frangos de corte. Porto Alegre, 2010.
- ANDERSSON.M.; MACGOWAN.A. – Development of the quinolones. Edição 51, Supl. S1, 1-11. Bristol: *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2003.
- ANDRIOLE, V.T. – *The Quinolones*. 3.ed. Maryland Haight: Elsevier, 2000.
- AVEC: 2017 annual report. (2017) 20-30.
- BALL. – Quinolone generations: natural history or natural selection? *Journal of antimicrobial Chemotherapy*. vol. 46(suppl 3)(2000), 17-24.
- BRYRNES, S.D., SUNNDLOF, S.F., VILIM, A., LAMBERT, G., YONG, M.S., FITZPATRICK, S.Z.,. – International harmonization of the maximum residue levels for veterinary drugs via dietary intake estimates. *Residues of Veterinary Drugs in Food. Proceedings of Euroresidue III Conference (1996) 296-300.*
- BRYNES, S.D., YONG, M.S., – Harmonization of tolerances under the free trade agreement between the United States and Canada. *Proceedings of Euroresidue II Conference (1993) 226-230.*
- CARRILLO, M. – Aplicación de fluoroquinolonas en medicina veterinaria: criterios farmacocinéticos y farmacocinéticos/farmacodinamicos (PK/PD). Universidade de Murcia, Facultadad de Veterinaria, Departamento de Farmacología. 2008.
- CENTENO, M.M. – Influência do uso de Fluoroquinolonas no aparecimento de Escherichia coli E Salmonella spp.. Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2010. Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina Veterinária.
- CÉSPEDES. – *Implicación de diversos mecanismos de resistencia a quinolonas en bacilos Gram-negativos: Diseño de una nueva fluoroquinolona*, Universitat de Barcelona. 2008.
- COSTA. – *Resistance to antibacterians in poultry*. Veterinary Sciences Congress, Oeiras (Portugal), 10-12 Oct 2002, SPCV.

COMPANYÓ, GRANADOS, GUITERAS e PRAT. – Antibiotics in food: legislation and validation of analytical methodologies. *Analytical and bioanalytical chemistry* (2009) 395(4): 877- 891.

Dairy Food Safety – Antibiotic Residue Screening Test Methods. Dairy Food Safety Victoria. 2005.

DGAV – A segurança sanitária dos alimentos. Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas. 2009.

DGS. – Portugal Alimentação Saudável em números – 2014. *Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável*: (2014) 1-82.

DÍAZ, PICCO, ENCINAS, RUBIO, LITTERIO e BOGGIO. – Resíduos tisulares de nicotinato de norfloxacin administrado por vía oral en cerdos. *Archivos de medicina veterinaria* (2001) 33(1): 37-42.

DOUGHERTY, T. J.; BEAULIEU, D.; BARRETT, J.F. – *New quinolones and the impact on resistance*. 2001.

EFSA – *EU report: more evidence on link between antibiotic use and antibiotic resistance*. 2017. [Consultado a 20 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/170727-0>

EFSA – The European Union Summary Report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2013. *EFSA Journal*. (2013). 11(5):3196.

ELAZIZ, AZIZA, SOLIMAN e AFIFY. – Pharmacokinetic evaluation of enrofloxacin in chickens. *British poultry science* (1997) 38(2): 164-168

EMA. – *ESVAS. European database of sales of veterinary antimicrobial agents* [Consultado a 24 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>

EMA – *European Medicine Agency* [Consultado a 3 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/maximum-residue-limits-1>

EMA. – *ECDC/EFSA/EMA second joint report on the integrated analysis of the consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from humans and food-producing animals*. *JACRA Report*: (2017)1-135.

EMEA. – *Sales of veterinary antimicrobial agents in 30 European countries in 2016: (2016)14-129.*

EMEA/CVMP/SAGAM/184651/2005. – Public statement on the use of (fluoro)quinolones in food-producing animals in the European Union: development of resistance and impact on human and animal health (2007)1-24.

EMEA. – Establishment of maximum residue limits (MRLs) for residues of veterinary medicinal products in foodstuffs of animal origin *The rules governing medicinal products in the European Union* (2005) (8): 1-78.

ESCUDERO, E., C.M. CÁRCELES, E. FERNÁNDEZ-VARÓN, P. MARÍN – Pharmacokinetics of danofloxacin 18% in lactating sheep and goats, *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* 30(6) (2007), 572-7.

FAO – *Food and Agriculture Organization* [Consultado a 19 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <http://www.fao.org/3/a-i0204e.pdf>

FAO/WHO/OIE. – Joint FAO/WHO/OIE Expert Meeting on Critically Important Antimicrobials.: (2007) 1-67.

FDA – FDA announces final decision about veterinary medicine. 2005.

FDA – Proposal to withdraw approval of the new animal drug application for enrofloxacin for poultry.: (2004) 1-71

HARBOTTLE, H.; THAKUR, S.; ZHAO, S.; WHITE, G. – Genetics of antimicrobial resistance. *Animal Biotechnology*. (2006) 17(2):111-124.

FDA-CVM – Human Health Impact of Fluoroquinolones Resistant *Campylobacter* Attributed to the Consumption of Chicken. 2000.

GOMES, A. R. M. C. – Determinação de Fluoroquinolonas em tecido muscular de aves. Coimbra, Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia, 2013. Dissertação de Mestrado.

GUARDABASSI, L.; JENSEN, L.; KRUSE, H. – Guia de Antimicrobianos em Veterinária. Artemed, 2010. ISBN 9788536322308.

HAESE, D.; SILVA, B. – Antibióticos como promotores de crescimento em monogástricos. *Revista Electrónica Nutritime*. Vol. I, N°1. 2004.

HERMO, BARRÓN e BARBOSA – Development of analytical methods for multiresidue determination of quinolones in pig muscle samples by liquid chromatography with ultraviolet detection, liquid chromatography–mass spectrometry and liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* (2006) 1104(1): 132- 139.

HIGGINS, P.G.; FLUIT, A.C.; SCHMITZ, F.J. – *Fluoroquinolones: structure and target sites. Current Drug Targets*, v.4, p.181-189 . 2003.

HOFFKEN, G., H. LODE, C. PRINZING, K. BORNER, P. KOEPPE – Pharmacokinetics of ciprofloxacin after oral and parenteral administration. *Antimicrob Agents Chemother* (1985) 27:375-9.

HOOPER. – Emerging mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Emerging infectious diseases* (2001) 7(2): 337.

HUET, CHARLIER, TITTEMIER , SINGH, BENREJEB e DELAHAUT. – Simultaneous determination of (fluoro) quinolone antibiotics in kidney, marine products, eggs, and muscle by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Journal of agricultural and food chemistry* (2006) 54(8): 2822-2827.

INE – Estatísticas Agrícolas. Instituto Nacional de Estatística, I.P. [Consultado a 25 de dezembro de 2018]. Disponível na internet: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0000177&contexto=bd&selTab=tab2&xlang=pt

Jornal Oficial da União Europeia : Comunicação da Comissão, 2015/c 299/04: 7-25. 2015.

LEHTOPOLKU,M. – Antimicrobial Resistance in *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*. University of Turku. 2011.

MACHADO,J.; OLIVEIRA,A.; ANTONIO,N.; CANESINI,R.; ROCHA,J.; NEGRI,D. – Quinolonas: Revisão de Literatura. *Revista Científica de Medicina Veterinária*. No 12 (2009). ISSN: 1679-7353.

MACNEIL e ELLIS. – Regulatory overview of antibiotic use in food-producing animals in North America and current methods of detection and analysis. *Oka, H.; Nakazawa, H.; Harada, K:* (1995) 2-29.

MANIE, KHAN, BRÖZEL, VEITH e GOUWS. – Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughtered and retail chickens in South Africa. *Letters in applied microbiology* (1998) 26(4): 253-258.

CARRILLO, M.. – Aplicación de fluoroquinolonas en Medicina Veterinaria: criterios farmacocinéticos y farmacocinéticos/farmacodinámicos (PK/PD). 2008.

MARTINEZ-MARTINEZ, L., A. PASCUAL, I., GARCIA, J. TRAN, e G. A. JACOBY. – Interaction of plasmid and host quinolone resistance. *J Antimicrob Chemother* (2003) 51:1037-9.

MEYER. – *Practical high-performance liquid chromatography*, John Wiley & Sons. 2013.

MOTA, R., SILVA, K., FREITAS, M., PORTO, W., SILVA, L. – Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science* (2005) 42(6): 465-470.

OLIVEIRA, S., FLORES, S. F., DOS SANTOS, LR., BRANDELLI, A.. – Antimicrobial resistance in *Salmonella enteritidis* strains isolated from broiler carcasses, food, human and poultry-related samples. *International journal of food microbiology* (2005) 97(3): 297-305.

OVANDO, GORLA, WEYERS, UGNIA e MAGNOLI. – Simultaneous quantification of ciprofloxacin, enrofloxacin and balofloxacin in broiler chicken muscle. *Arch Med Vet* 1: (2004) 93-98.

PENA, A., SILVA, L.J.G., PEREIRA, A. *et al.* – Determination of fluoroquinolone residues in poultry muscle in Portugal: Analytical and Bionalytical Chemistry. ISSN: 1618-2642, Vol: 397, Issue 6 (2010), p. 2615-2621.

PEREIRA, A. – Determinação de Resíduos de Fluoroquinolonas em Amostras de Tecido Muscular de Frangos e Respetivo Impacto na Saúde Humana. Coimbra, Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, 2009. Tese de Mestrado.

PEREIRA, A. M. P. T., SILVA, L. J. G., RODRIGUES, J., LINO, C., PENNA, A. – Risk assessment of fluoroquinolones from poultry muscle consumption: Comparing healthy adult and pre-school populations. *Food and Chemical toxicology: an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*. ISSN: 1873-6351, Vol: 118 (2018), p. 340-347.

PIDDOCK, L. J.. – Mechanisms of resistance to fluoroquinolones: state-of- the-art 1992-1994. *Drugs* (1995) 49 Suppl 2:29-35.

PRAN – *Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos* – Antibióticos críticos [Consultado a 20 de janeiro de 2019]. Disponível na internet: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/antibioticos-criticos>

PRICE,L.; JONHSON,E.; VAILES,R.; SILBERGELD,E. – Fluoroquinolone-Resistant *Campylobacter* Isolates from Conventional and Antibiotic-Free Products. Vol.113, No5. *Environmental Health Perspectives*. 2005.

RANDALL, L.; COOLES, S.; COLDHAM, N.; STAPLETON, K.; PIDDOCK, L.; WOODWARD, M. – Modification of Enrofloxacin Treatment Regimens for Poultry Experimentally Infected with *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium DT104 To Minimize Selection of Resistance. *Antimicrobial Agents And Chemoterapy*. Vol. 50, no 12. 2006.

Regulamento (UE) 2018/782 da Comissão de 29 de Maio de 2018, que estabelece os princípios metodológicos para a avaliação dos riscos e para as recomendações de gestão dos riscos referidas no Regulamento (CE) n.º 470/2009.

Regulamento (UE) N.º37/2010 da Comissão de 22 de Dezembro de 2009 relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respectiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal.

ROCHA, SANTOS, DA SILVA, AUGUSTI e FARIA. – Multiresidue determination of fluoroquinolones in poultry muscle and kidney according to the regulation 2002/657/EC. A systematic comparison of two different approaches: Liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry or tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A* (2015) 1379: 83-91.

RODRIGUES, J. – Avaliação da contaminação por fluoroquinolonas em aves consumidas em cantinas pré-escolares e do primeiro ciclo do ensino básico da região centro. Coimbra, Universidade de Coimbra, Faculdade de Farmácia, 2016. Dissertação de Mestrado.

SHARMA, JAIN e JAIN. – Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. *Acta Pol Pharm* 66(6): (2009) 587-604.

SILVA, J. M. B.; HOLLENBACH, C. B. – Fluoroquinolonas x Resistência bacteriana na medicina veterinária. Artigo de Revisão. 2010.

SIMÕES,A. – Avaliação da Contaminação por *Campylobacter spp.* Em peitos de frango embalados em atmosfera protetora e em superfícies do ambiente fabril. Lisboa, Universidade Técnica de Lisboa, Faculdade de Medicina Veterinária, 2010. Dissertação do Mestrado em Segurança Alimentar.

SOUZA,A. – Alternativas ao Uso de Promotores de Crescimento em Avicultura. Poli-Nutri: Nutrição Animal. 2007.

TAKAHASHI, HAYAKAWA e AKIMOTO. – The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. *Yakushigaku zasshi. The Journal of Japanese history of pharmacy* 38(2): (2002)161-179.

TOLDRÁ e REIG. – Methods for rapid detection of chemical and veterinary drug residues in animal foods. *Trends in Food Science & Technology* 17(9): (2006) 482-489.

VAN BAMBEKE, MICHOT, VAN ELDERE e TULKENS. – Quinolones in 2005: an update. *Clinical Microbiology and infection* 11(4): (2005) 256-280.

VELOSO, TEIXEIRA, FERREIRA e FERREIRA. – Detection of adulterations in food products containing milk and/or milk proteins. *Química Nova* 25(4): (2002) 609-615.

VERHOEF-VERHALLE, E., RIJS, A. – The complete encyclopedia of chickens. *Rebo International*. 2003.

WHO (World Health Organization), 2017. – Critically Important Antimicrobials for Human Medicine (5th revision) 2016. Available online: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/255027/1/9789241512220-eng.pdf?ua=1>

WHO – Antimicrobial resistance from food animals. INFOSAN information note No. 2/2008 – Antimicrobial Resistance. (2008).

WOODWARD, K.N., SHEARER, G. – Antibiotic used in animal production in the European Union: regulation and current methods for residue detection. *The Scientific Association Dedicated to Excellence in Analytical Methods* 3: (1995) 45-75.

ZHAO, S.; JIANG, S.; DING, S.; LI, X.; WANG, G.; LI, C.; SHEN, J. – A reliable LC Method with Fluorescence Detection for Quantification of (Fluoro)quinolone Residues in Chicken Muscle. *Chromatographia*. Vol.65, no9/10 (2007) 539-544.