



Dulce Raquel A. C. A. Gabriel

Técnicas numéricas em tópicos regulamentares
A comercialização de medicamentos para uso veterinário

Dulce Raquel Alves da Costa Andrade Gabriel

Técnicas numéricas em tópicos regulamentares A comercialização de medicamentos para uso veterinário

2011
C ·
· U



Departamento de Química

FCTUC

2011



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dulce Raquel Alves da Costa Andrade Gabriel

Técnicas numéricas em tópicos regulamentares
A comercialização de medicamentos para uso veterinário

Professor Doutor Alberto António Caria Canelas Pais

Professor Doutor Fernando Jorge dos Ramos

Dissertação apresentada para provas de Mestrado em Química Forense

Setembro 2011

Universidade de Coimbra

"The goal is to transform data into information, and information into insight"

Carly Fiorina

Resumo

Os antibióticos são importantes ferramentas para os médicos veterinários protegerem a saúde e o bem-estar dos animais. Os antimicrobianos têm sido usados no tratamento dos animais, para prevenir e controlar as infecções bacterianas. Também têm sido utilizados com sucesso para melhorar o ganho de peso e a conversão alimentar dos animais. Pela sua importância é imperativo que a eles se recorra de um modo prudente, isto é, evitando o uso excessivo, indiscriminado e incorrecto que pode levar ao desenvolvimento de resistência bacteriana.

Nunca os consumidores de produtos de origem animal foram tão exigentes quanto à qualidade daquilo que ingerem. As questões em relação aos resíduos de medicamentos veterinários presentes na carcaça dos animais tratados, que poderiam desencadear efeitos indesejáveis ou de natureza tóxica e, depois de ingeridos, promover o aparecimento de doenças, incluindo as associadas a bactérias resistentes, têm sido objecto de profundas análises por parte das autoridades sanitárias nacionais e internacionais. Vários guias de uso prudente de antimicrobianos foram elaborados para uso em medicina humana e em medicina veterinária e em vários países.

A Direcção-Geral de Saúde desenvolveu um plano de monitorização do consumo de antimicrobianos em Portugal, no contexto do artigo 120º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, respeitante ao “Plano Nacional de Utilização de Medicamentos”, e com a colaboração da Direcção-Geral de Veterinária foi criada uma base de dados respeitante às quantidades de medicamentos veterinários comercializadas em Portugal, para os anos de 2006 e 2007.

Neste trabalho procedemos à depuração e organização da base de dados, cedida pela Direcção-Geral de Veterinária, e à escolha e elaboração de esquemas de classificação adequados, quer a nível das substâncias quer da organização territorial.

Pretendemos, assim, criar um método de tratamento que possa ser reproduzido e implementado noutras bases de dados.

Recorrendo à análise exploratória de dados e a técnicas quimiométricas, maximizando a automatização de todo o processo, levou-se a cabo a estimativa das aquisições totais feitas em cada classe de antibióticos, o estabelecimento dos perfis de consumo distritais e regionais, a caracterização detalhada dos padrões desse consumo e a comparação com outros estudos, nacionais e internacionais.

Os resultados mostram que o distrito de Leiria e a região Centro foram os que registaram uma maior quantidade de medicamentos veterinários adquiridos a nível

distrital e regional, respectivamente. A classe de antibióticos mais comercializada em Portugal, no ano de 2006, foi a classe *tetraciclina*s e no ano de 2007 a classe *β -lactâmicos e penicilinas*. Verificou-se também que Portugal e Reino Unido têm padrões de venda semelhantes, para os anos em estudo.

Os resultados obtidos são informativos, inovadores e inserem-se numa área em que, a despeito de intenso esforço, também a nível internacional, a informação é escassa e desgarrada.

Abstract

Antibiotics are important tools for veterinarians to protect the health and well-being of animals. Antimicrobials have been used to prevent and control bacterial infections. They have also been used successfully to improve weight gain and feed conversion of animals. Due to its importance, it is imperative that they be used prudently, that is, avoiding the excessive, indiscriminate and inappropriate use that may lead to the development of bacterial resistance.

Never before consumers of animal products were so demanding regarding the quality of what they eat. The issues concerning the residues of veterinary drugs in the carcasses of treated animals, which could trigger undesirable or toxic effects and, once ingested, promote the emergence of diseases, including those associated with resistant bacteria, have been the object of profound analysis by the national and international health authorities. Several guides to prudent use of antimicrobials were prepared for use in human medicine and veterinary medicine and in several countries.

The General Directorate of Health developed a plan for monitoring the consumption of antimicrobials in Portugal in the context of article 120^o of Decree-Law n.º 148/2008 of July 29, modified and republished by the Decree-Law n.º 314/2009 of October 28, regarding the "National Plan for the Use of Drugs", and in collaboration with the General Directorate of Veterinary Medicine has created a database covering the quantities of veterinary medicinal products marketed in Portugal for the years 2006 and 2007.

In this work we carried out the debugging and organization of the database, courtesy of the General Directorate of Veterinary Medicine, and the selection and preparation of appropriate classification schemes, both in terms of substances and in terms of territorial organization.

We present a procedure that can be replicated and implemented in other databases.

Using exploratory data analysis and chemometrics techniques, maximizing the automation of the process, we carried out the estimate of total purchases made in each class of antibiotics, the establishment of district and regional consumption patterns, the detailed characterization of that consumption patterns and the comparison with other national and international studies.

The results show that the district of Leiria and the Centro region were those who reported a larger amount of veterinary drugs purchased at district and regional levels,

respectively. The group of antimicrobial more commercialized in Portugal, in 2006, was *tetracycline*, *β -lactams* and *penicillins* accounted for the vast majority of the therapeutic antimicrobials sold in 2007. It was also noted that Portugal and the UK have similar sales patterns, for the years under study.

The findings are informative, innovative, set new standards and are part of an area where, despite intense effort, also at the international level, information is scarce and disperse.

Lista de Abreviaturas

AT – Anatómico Terapêutico, do inglês *Anatomical Therapeutic*

ATC – Anatómico Terapêutico Químico, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical*

ATCvet – Anatómico Terapêutico Químico para medicamentos veterinários, do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical for veterinary medicinal products*

DDD – Dose Diária Definida, do inglês *Defined Daily Dose*

DGV – Direcção-Geral de Veterinária

EPhMRA – *European Pharmaceutical Market Research Association*

Eurostat – Gabinete de Estatística da União Europeia

FAMs – Fabricantes de Alimentos Medicamentosos

HCA – Análise Hierárquica de Agrupamentos, do inglês *Hierarchical Cluster Analysis*

INE – Instituto Nacional de Estatística

INFARMED – Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

NLN – *Nordic Council on Medicines*

NUTS – Nomenclaturas de Unidades Territoriais para fins Estatísticos, do francês *Nomenclature Commune des Unités Territoriales Statistiques*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCA – Análise de Componentes Principais, do inglês *Principal Component Analysis*

PC_i – Componente Principal, do inglês *Principal Component*

RIMs – Responsáveis de Introdução no Mercado

UI – Unidade Internacional

VBA – *Visual Basic for Applications*

Índice

1. Introdução.....	1
2. Base de dados: Caracterização	9
3. Base de dados: Análise e tratamento prévio.....	13
3.1 Informação suplementar	14
3.1.1 Classificação	14
3.1.2 Divisão territorial.....	21
3.2 Informação extraída	23
4. Aspectos computacionais	25
4.1 <i>Visual Basic for Applications</i>	25
4.2 Programas	26
5. Técnicas numéricas.....	31
5.1 Análise de agrupamento hierárquico.....	32
5.2 Análise de componentes principais	34
6. Resultados e discussão	41
6.1 Análise exploratória de dados.....	42
6.1.1 Grossistas	42
6.1.2 Distribuição distrital e regional	44
6.1.3 Medicamentos veterinários	47
6.2 Análise quimiométrica	52
6.2.1 Distritos.....	53
6.2.2 Regiões	70
6.3 Outras Informações	88
6.3.1 Comparações com dados do INE.....	88
6.3.2 Comparações com outros países	94
7. Conclusão	97
Referências bibliográficas	99

Introdução

Antibióticos

Durante a 2.^a Guerra Mundial foi implementada pela primeira vez em larga escala a produção de penicilina, em parte, como uma resposta à necessidade deste antibiótico para o tratamento das vítimas da guerra. Durante os últimos anos de conflito as preparações de penicilina liofilizada foram disponibilizadas a médicos veterinários, que reconstituíram o antibiótico com solução salina para infusões intra-mamárias, para o tratamento de mastite bovina. Este foi um avanço significativo uma vez que a penicilina provou ser muito mais eficaz que os tratamentos já existentes para esta doença em animais leiteiros.

Após a guerra, Moore et al. [1] descobriram que outro antibiótico, estreptomicina, quando adicionado à dieta das galinhas, poderia melhorar o seu crescimento. Mais tarde outros antibióticos mostraram ter efeitos semelhantes no desempenho animal. Os mesmos antibióticos de largo espectro que promoveram o crescimento e eficiência alimentar em doses reduzidas, mostraram também controlar doenças em grandes grupos de animais. O uso de antibióticos para estes fins tornou-se mais frequente à medida que os seus custos diminuíram.

A variedade de antibióticos, a forma de administração e as razões para a sua utilização, aumentaram durante o período entre 1950 e 1960. [2]

Actualmente, os antibióticos são amplamente utilizados em muitos países do mundo, no tratamento e controlo de vários tipos de doenças infecciosas e protecção da saúde dos animais. São também incorporados em ração animal para melhorar a taxa de crescimento e a eficiência alimentar.

A preocupação por parte dos órgãos oficiais da saúde pública e por profissionais ligados à produção animal, em relação ao uso rotineiro destas substâncias na alimentação animal, tem crescido. Este receio está relacionado com a possibilidade do desenvolvimento de resistência bacteriana e a emergente exigência por parte dos consumidores, que desejam produtos livres de resíduos de medicamentos.

Tem havido uma preocupação muito grande no que diz respeito à criação de resistência aos antibióticos, à transferência de bactérias resistentes dos animais para o homem e à possibilidade da existência de resíduos antimicrobianos nas carnes.

Resistência bacteriana

Diz-se que uma bactéria é resistente a um determinado tipo de antimicrobiano quando o microrganismo é capaz de crescer *in-vitro* em presença da concentração terapêutica que esse antimicrobiano alcança no sangue e/ou nos tecidos. Verifica-se, assim, que o conceito de resistência e sensibilidade é muito relativo, sendo enunciado em função das concentrações de um antibiótico passíveis de serem encontradas no sangue e/ou nos tecidos após sua administração. [3]

A resistência bacteriana pode ser discutida como sendo natural ou adquirida. A resistência natural ou intrínseca faz parte das características biológicas primitivas dos microrganismos e, por ser previsível uma vez identificada, tem menor relevância clínica na actualidade, considerando-se a multiplicidade de substâncias antimicrobianas disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas. A resistência adquirida a um determinado antibiótico é aquela que surge numa bactéria primitivamente sensível a esse mesmo antibiótico. Refere-se, portanto, ao aparecimento, num determinado momento, de exemplares de uma espécie bacteriana que deixam de ser sensíveis à acção de medicamentos que se mostraram previamente efectivos contra a população original dessa bactéria. Esse tipo de resistência é mais importante que a designada por natural devido à crescente participação de microrganismos com resistência adquirida na génese de quadros clínicos infecciosos em humanos e animais. [4]

Denomina-se resistência simples quando um microrganismo é resistente a um só medicamento. Ocorre resistência múltipla quando o microrganismo se torna resistente, simultaneamente, a dois ou mais medicamentos. Resistência cruzada instala-se quando o mecanismo bioquímico de resistência a um medicamento é o mesmo para outros. [5]

Exemplos de bactérias resistentes, que têm sido relacionadas ao uso de antimicrobianos em animais de produção, são as que causam intoxicações alimentares relativamente comuns: salmonelas e coliformes.

Uso prudente

Questões de saúde pública, principalmente as relacionadas com a presença de resíduos e a disseminação de resistências bacterianas aos antibióticos, determinaram recomendações para uma redução gradual da utilização de antibióticos em medicina veterinária. [6]

Como os antibióticos são pouco absorvidos no intestino dos animais, a maioria é excretada inalterada nas fezes e urina. Dado que a aplicação de resíduos animais como um suplemento para fertilizantes às terras é muitas vezes uma prática comum em muitos

países, há uma crescente preocupação internacional sobre o potencial impacto dos resíduos de antibióticos no meio ambiente. [7]

A salvaguarda da saúde pública, da saúde animal e do meio ambiente em geral exigem um uso prudente dos antibióticos. É uma atitude para maximizar a eficácia terapêutica e minimizar a selecção de microrganismos resistentes.

Vários guias de uso prudente de antimicrobianos foram feitos para utilização em medicina humana e em medicina veterinária, em vários países. Os princípios de uso prudente são um guia para uma utilização otimizada de antibióticos. Não devem ser interpretados restritivamente, de forma a não substituírem a opinião profissional do médico veterinário ou comprometerem a saúde e bem-estar do animal. Em todos os casos, os animais devem receber um tratamento rápido e eficaz, como considerado necessário pelo prescritor ou veterinário. [8]

As recomendações mais relevantes para o uso adequado ou prudente de antimicrobianos são que (i) os antimicrobianos devem ser usados somente sob supervisão de Médicos Veterinários ou de profissionais especialmente qualificados para tal, (ii) o uso de antimicrobianos só deve ser feito nos casos em que se suspeite ser o agente causal de natureza infecciosa e sensível ao medicamento escolhido, (iii) a escolha de um antimicrobiano deve ser feita tendo como base as relações Risco vs Benefício (à saúde humana e animal), (iv) devem ser feitos testes de sensibilidade sempre que possível, (v) as instruções quanto à posologia devem ser seguidas rigidamente quanto à dose, via de administração, intervalo entre doses, períodos de carência e formas de armazenamento, (vi) os antimicrobianos devem ser usados durante o menor período possível, mas este período deve ser suficiente para que ocorra a total remissão do agente causal, (vii) deve manter-se um registo dos animais tratados, dos medicamentos usados, da posologia empregada, do período em que foi feito o tratamento e a identificação de quem prescreveu e forneceu, (viii) o uso de antimicrobianos como aditivos melhoradores da eficiência alimentar em animais de produção deve ser reduzido e quando possível evitado e, finalmente, (ix) deve ser evitada a utilização de antimicrobianos empregados em medicina humana ou que possam seleccionar resistência aos compostos de uso humano. [5]

Legislação

O Decreto-Lei nº 148/2008, de 29 de Julho, que foi alterado pelo Decreto-Lei nº 314/2009 de 28 de Outubro, aprova o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado, bem como as suas alterações e renovações, o fabrico, a importação, a exportação, a distribuição, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a detenção ou posse e a utilização de medicamentos

veterinários, incluindo, designadamente, as pré-misturas medicamentosas, os medicamentos veterinários imunológicos, homeopáticos e à base de plantas e os gases medicinais.

Citando o artigo 76.º que legisla a utilização racional de medicamentos:

“1 — A administração de medicamentos e medicamentos veterinários aos animais deve ser efectuada no respeito pelos princípios da sua utilização racional, visando a defesa da saúde e bem-estar dos animais, da saúde pública e do ambiente. 2 — Os médicos veterinários e outros profissionais de saúde animal têm em conta as informações constantes da rotulagem e do folheto informativo e assumem, no âmbito das respectivas responsabilidades, um papel fundamental na utilização dos medicamentos e dos medicamentos veterinários e na informação aos detentores de animais e ao público em geral quanto ao seu uso correcto e adequado.”^[9]

Está também patente neste Decreto-Lei a importância da recolha de toda a informação concertante aos medicamentos veterinários, através de dois artigos, 108.º e 120.º.

O artigo 108.º legisla a instituição do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, “que compreende o conjunto articulado de regras e meios materiais e humanos tendentes: a) À recolha sistemática de toda a informação, nomeadamente, relativa a suspeitas de reacções adversas nos animais ou, eventualmente, no homem associados à utilização de medicamentos veterinários no domínio da produção, saúde e bem-estar animal. b) À avaliação científica dessa informação. c) Ao tratamento e processamento da informação, nos termos resultantes das normas e normas nacionais e comunitárias, designadamente pela sua comunicação aos outros Estados membros e à Agência. d) À implementação das medidas de segurança adequadas para minimizar os riscos associados à utilização de um medicamento veterinário. e) À comunicação e divulgação de outra informação pertinente junto dos profissionais de saúde animal, dos proprietários ou detentores dos animais e do público em geral.”

O artigo 120.º, respeitante ao Plano Nacional de Controlo de Utilização de Medicamentos Veterinários, legisla que “1 — A DGV deve elaborar, anualmente, um plano nacional de controlo de utilização de medicamentos veterinários destinados a animais de exploração, no sentido de serem verificadas, designadamente, as condições de utilização e registo, bem como a cedência dos medicamentos veterinários e das respectivas matérias-primas, para efeitos da aplicação do presente decreto-lei. 2 — O plano de controlo a que se refere o número anterior deve ser articulado com o Plano Nacional de Controlo de Resíduos e com o Plano Nacional de Controlo de Alimentos Compostos para Animais elaborados pela DGV. 3 — Sem prejuízo do disposto no n.º 1, a DGV pode solicitar

anualmente aos fabricantes, aos RIM e distribuidores grossistas de medicamentos veterinários informação sobre as quantidades de antimicrobianos fabricadas e comercializadas respectivamente, para efeitos de monitorização dos seus consumos.” [9]

Estudos

O conhecimento dos padrões de uso de fármacos e das quantidades consumidas tem sido de interesse há vários anos, não só para a indústria farmacêutica, para fins comerciais e financeiros, mas também para as autoridades de regulação saúde e para a comunidade científica.

Existe actualmente uma necessidade em medicina veterinária de saber quais os medicamentos que são administrados aos animais para consumo e também de determinar porque, quando e como são usados. Está a ser dado um ênfase particular ao consumo de antibióticos, de modo a otimizar o uso de antibacterianos, a olhar para as correlações entre o uso e o surgimento de resistência e para impedir a propagação de tal resistência. É muito recomendada a colheita de dados de uso de fármacos antibacterianos na medicina humana e veterinária. [10]

No entanto, os estudos de consumo de fármacos deparam-se com problemas complexos associados com a aquisição e processamento de dados. Inicialmente, não existia a possibilidade de efectuar comparações detalhadas dos dados de utilização de medicamentos obtidos a partir de diferentes países, porque a origem e o formato das informações variava entre eles. A heterogeneidade das medidas disponíveis, por exemplo, quilogramas ou número de embalagens comercializadas, dificultava ainda mais todo o processo. O passo mais difícil, no entanto, é determinar um método apropriado e uma unidade de medida adequada. Deve ser possível usar uma unidade para descrever e comparar o consumo de fármacos numa ampla variedade de situações, tanto na medicina veterinária como na humana, para uma série de finalidades, tais como prevenção e tratamento de doenças, e também em diferentes áreas e ao longo do tempo. [11]

Unidades de medida

Foram usadas e descritas na literatura várias unidades de medida, de acordo com o objectivo do estudo e os dados disponíveis. A informação económica ou comercial é expressa em unidades financeiras, as empresas fornecem massas totais ou quantidades de embalagens comercializadas, enquanto as autoridades sanitárias e os investigadores normalmente usam doses diárias definidas (DDD). Isto significa que as unidades empregues não têm o mesmo nível de utilidade.

Focando as duas unidades mais relevantes para esta dissertação, massas totais e quantidades de embalagens comercializadas, são várias as vantagens e desvantagens relacionadas com o seu uso.

As vendas ou o consumo total podem ser expressas em termos de **massa de substância activa**, em quilogramas (kg) ou toneladas, e a um nível nacional, regional ou distrital. Isto permite comparações internacionais e/ou comparações ao longo do tempo. Embora as massas totais em toneladas sejam conhecidas pelas empresas farmacêuticas, estas não são legalmente obrigadas a transmitir essas informações.

Pode ser utilizada a mesma unidade de peso independentemente da espécie do consumidor, e cada medicamento pode ser expresso em termos de massa de ingrediente activo. No entanto, essa metodologia só fornece uma avaliação realista do consumo de fármacos se o uso de fármacos estiver relacionado com a população de potenciais consumidores, ou seja, número de animais em risco. É difícil determinar com precisão essa população, embora existam algumas estatísticas, podendo ser necessária também uma aproximação. Obter o consumo de acordo com as espécies animais só é possível para alguns fármacos, uma vez que uma única substância activa pode ser usada em várias espécies.

Pode, em certos casos, ser realizada uma análise mais detalhada, relacionando o consumo à massa corporal metabólica (com base no peso vivo médio) dos consumidores em potencial (animais ou seres humanos).^[12, 13, 14] Este indicador dá uma ideia mais exacta do uso de fármacos e pode permitir comparações entre diferentes espécies. Em 1990, 80000 kg de substâncias activas de antibióticos foram administrados à população holandesa e 300000 kg (cerca de 4 vezes mais) foram dirigidas para uso veterinário. O montante total dos antibióticos utilizados, em mg por kg de peso corporal por ano, mostrou que foi exercido aproximadamente o mesmo nível de pressão selectiva na flora bacteriana da população animal, pelo uso de antibióticos veterinários, e na flora bacteriana humana, pelo uso médico desses fármacos.^[14] Uma metodologia de estudo semelhante, aplicada ao consumo animal e humano de antibióticos na Europa, mostrou um consumo 4,5 vezes maior em mg por kg na população humana.^[13] Estes cálculos foram, no entanto, baseados em aproximações tanto da população de consumidores como da massa corporal média.

Estudar a massa total consumida de uma determinada classe terapêutica apresenta um outro viés, uma vez que pressupõe que cada substância activa tem a mesma potência terapêutica. Normalmente, as proporções de cada substância activa diferem tanto no consumo total por espécie como no tempo.^[13] Assim, a massa total consumida não vai reflectir a mesma intensidade terapêutica porque a actividade biológica por unidade de

massa difere de fármaco para fármaco. Por exemplo, se uma substância que requer doses elevadas para ser totalmente eficaz é substituída por uma substância mais activa, pode ser dada uma falsa impressão de uma diminuição do consumo total de fármaco.

Esta unidade de massa apresenta-se muitas vezes associada a uma unidade prática e comercial, o **número de embalagens comercializadas**.

Obviamente há uma grande variação na quantidade de substância activa por item farmacológico. Um item pode representar um qualquer número de comprimidos, mililitros de líquido ou outra unidade. Se apenas fosse utilizada a unidade “embalagem” como indicador para avaliar o consumo de fármacos os dados seriam enganosos. ^[11] Esta unidade é, no entanto, de fácil acesso dentro das empresas para a monitorização de vendas.

A utilidade do número de unidades dispensadas está clara na fase de colheita de dados quando ocorre por profissionais ou empresas farmacêuticas. A tradução para outra unidade é necessária para interpretar as compras a fim de descrever os padrões de consumo, ou avaliar a pressão selectiva de antibióticos e sua evolução.

São encontradas dificuldades consideráveis, qualquer que seja a unidade de medida, aquando da tentativa de obter estatísticas confiáveis sobre o uso de fármacos. Devem ser desenvolvidas não só unidades de medida como também práticas padronizadas para medição e apresentação destas.

Informação

De forma a completar o estudo dos padrões dos fármacos, devem ser mencionados parâmetros como as características da população, ou disparidades geográficas ou económicas, que poderiam explicar as diferenças nos padrões de consumo de fármacos.

As conclusões resultantes dos estudos de utilização de medicamentos muitas vezes servem para fins científicos e económicos, tais como a redução da resistência antimicrobiana, a manutenção das despesas de saúde, ou mesmo avaliar o impacto de uma proibição de intervenção relativa aos aditivos antibióticos. A publicação e comunicação de dados de consumo pode dar origem a debate ou até mesmo a polémica. Assim, como não está disponível nenhum critério padrão para aplicação ao consumo de fármacos há uma necessidade de análise hábil, completa e rigorosa, uso de metodologias válidas e cautela na interpretação dos resultados.

A disponibilidade de fontes de informação seguras, confiáveis e actualizadas é indispensável para garantir o uso racional de medicamentos. Tais informações são, na maioria das vezes, de difícil acesso ao interessado que normalmente é um utilizador totalmente leigo. O processo de selecção das informações a respeito de medicamentos

deve ser executado por um profissional habilitado para tal finalidade, com experiência em pesquisa e manejo de fontes de informação. Estas informações são parte da política de uso correcto de medicamentos e devem constituir um instrumento de promoção da saúde e não do seu detrimento.

Fontes de informação técnico-científicas confiáveis sobre medicamentos passam a ser uma arma potente contra o seu mau uso e na correcção de problemas que estes possam causar. [15]

Dados

No âmbito de um plano de monitorização de consumo de antimicrobianos em Portugal desenvolvido pela Direcção-Geral de Saúde e no contexto do “Plano Nacional de Utilização de Medicamentos”, a Direcção de Serviços de Medicamentos e Produtos Veterinários da Direcção-Geral de Veterinária efectuou um levantamento de dados relativos à comercialização de medicamentos veterinários contendo antibióticos na sua composição, em Portugal, nos anos de 2006 e 2007.

O uso de antimicrobianos pode ser monitorizado via dados nacionais sobre a importação ou venda de antimicrobianos. São usados na maioria das vezes os dados de vendas nacionais, porque são relativamente fáceis de obter. No entanto, estes dados não incluem informações sobre a indicação de tratamento, as espécies animais e faixa etária tratada, ou a dose aplicada. Esta informação é fundamental para determinar se os antimicrobianos são usados de forma responsável. Um resumo dos dados a nível nacional só pode ser expresso como a quantidade em quilogramas de substância activa, o que não é suficiente para avaliar a intensidade de tratamento para diferentes espécies animais e o risco de desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

A base de dados fornecida permite, no entanto, retirar informações bastante relevantes a outros níveis.

Estrutura da tese

A estrutura desta dissertação é a que se segue. No Capítulo 2 apresenta-se a base de dados e o que se pretende e pode retirar dela. No Capítulo 3 descrevem-se os aspectos gerais do tratamento da informação constante neste documento. No Capítulo 4 apresentam-se aspectos funcionais e programas de carácter genérico desenvolvidos. No Capítulo 5 focam-se técnicas numéricas de análise multivariada. No Capítulo 6 compilam-se os resultados e a discussão dos mesmos e, por fim, no Capítulo 7 apresentam-se as conclusões finais.

Base de dados: Caracterização

A Direcção de Serviços de Medicamentos e Produtos Veterinários (Direcção-Geral de Veterinária – Ministério da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas) enviou para todos os agentes relevantes (Grossistas, RIMs¹, FAMs²) o Ofício Circular n.º 32/0510/000/000 de 19/02/2009 relativo à comercialização de medicamentos veterinários contendo antibióticos na sua composição.

No âmbito do anteriormente referido plano de monitorização de consumo de antimicrobianos em Portugal, desenvolvido pela Direcção-Geral de Saúde, para o qual foi solicitado o contributo do sector veterinário e no contexto do artigo 120º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro, respeitante ao “Plano Nacional de Utilização de Medicamentos”, foi solicitado o envio para a Direcção-Geral informação respeitante ao número de unidades cedidas, a quantidade (em kg) de substância activa com acção antimicrobiana cedida, sob a forma de medicamentos veterinários, pelo agente nos anos de 2006 e 2007 respectivamente, indicando a região do país a que se destinaram, ao nível de distrito.

Foi sugerido o preenchimento de uma tabela, representada na Figura 2.1, que apresentava para orientação um exemplo fictício.

¹ Responsáveis de introdução no mercado

² Fabricantes de alimentos medicamentosos

NOME DO DISTRIBUIDOR GROSSISTA

Nome do medicamento veterinário	RIM	Nº de embalagens cedidas	Substância(s) Activa(s)	Quantidade de Substâncias activas cedidas	
				2006	2007
MV I	XYZ	2006 – X 2007 - Y	(a) Amoxicilina	Braga – xx Kg (a) Porto – xx Kg (a) Bragança – xx kg (a)	Braga – xx Kg (a) Vila Real – xx Kg (a)
MV II	WKZ	2006 – X 2007 - Y	(a) Amoxicilina (b) Colistina	Aveiro – xx Kg (a) e xx Kg (b) Viseu – xx Kg (a) e xx Kg (b) C. Branco – xx Kg (a) e xx Kg (b)	Viseu – xx Kg (a) e xx Kg (b) Lisboa- xx Kg (a) e xx Kg (b) Setúbal- xx Kg (a) e xx Kg (b)
MV III	VTX	2006 – X 2007 - Y	(a) Sulfadiazina (b) Trimetoprim	Beja– xx Kg (a) e xx Kg (b) Faro – xx Kg (a) e xx Kg (b) C. Branco – xx Kg (a) e xx Kg (b)	Coimbra- xx Kg (a) e xx Kg (b) Viseu – xx Kg (a) e xx Kg (b)
MV IV					

Figura 2.1 – Tabela enviada em ofício a título exemplificativo para a recolha de dados.

Os dados seriam remetidos pelas vias usuais ou para um endereço electrónico.

A base de dados tratada neste trabalho, construída a partir da informação recolhida, foi fornecida pela Direcção-Geral de Veterinária (DGV) em formato de xls (Excel), como ilustrado na Figura 2.2.

Os dados encontravam-se organizados segundo o nome do medicamento veterinário, a empresa que o comercializou, o seu princípio activo com respectiva classificação, a quantidade (em kg) de substância activa com acção microbiana cedida para anos de 2006 e 2007 e a indicação da região do país para a qual foi distribuída, a nível do distrito.

A	B	C	D	E	F	G
NOME DO MV	GROSSISTA	CLASIFICAÇÃO	PRINCÍPIOS ACTIVOS	VENDAS 2006 (Kg PA)	VENDAS 2007 (Kg PA)	REGIÃO
1						
2			OXITETRACICLINA	0	0,38	BRAGA
3			OXITETRACICLINA	0	0,1	VIANA DO CASTELO
4			OXITETRACICLINA	0	0,33	BRAGA
5			OXITETRACICLINA	0	0,075	VIANA DO CASTELO
6			OXITETRACICLINA	0	0,696	BRAGA
7			OXITETRACICLINA	0	0,156	VIANA DO CASTELO
8			VALNEMULINA	0,26625	0	Leiria
9			?	0,366	0,237	COIMBRA
10			?	0,019	0,008	LEIRIA
11			?	0	0,004	AVEIRO
12			???	0,06	0	Leiria
13			ACETILISOVALERILTILOSINA	0,00E+00	0,17	LISBOA
14			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,001	0,004	Santarém
15			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,0025	0,011	SANTARÉM
16			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,00E+00	0,001	FARO
17			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,00E+00	0,033	LISBOA
18			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,00E+00	0,006	SETUBAL
19			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,002	0,0075	LISBOA
20			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,005	0,016	SANTARÉM
21			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,0035	0,015	VISEU
22			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0	0,002	CASTELO BRANCO
23			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0	0,002	COIMBRA
24			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,00E+00	0,005	FARO
25			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,00E+00	0,01	LISBOA
26			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0	0,0015	BRAGA
27			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,0004	0,0015	Lisboa
28			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,0001	0,0002	Santarém
29			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0	0,0001	Leiria
30			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0	0,0002	Portalegre
31			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,002	0,0003	SANTARÉM
32			ÁCIDO CLAVULÁNICO	0,001	0,005	Santarém

Figura 2.2 – Base de dados original cedida pela DGV em formato xls (Excel). A coluna dos grossistas (a preto) foi propositadamente apagada da imagem devido a questões de sigilo.

Numa fase inicial realizou-se uma análise e tratamento da base de dados, maximizando a automatização de todo o processo. Pretendeu-se assim criar um método de tratamento que possa ser reproduzido e implementado noutras bases de dados.

Posteriormente, recorrendo a técnicas numéricas (análise exploratória de dados e métodos quimiométricos), retirou-se informação variada, que foi analisada e interpretada.

Sem um conhecimento de como os medicamentos veterinários estão a ser comercializados e usados, é difícil iniciar uma discussão sobre o uso racional de medicamentos, ou sugerir medidas para melhorar os hábitos de consumo. O conhecimento sobre o desempenho passado é a peça fundamental de qualquer sistema de auditoria.

A informação recolhida permitiu responder a diversas questões, dos mais diversos graus de complexidade. Uma vez que a base de dados abrangia dois anos, foi também possível comparar o panorama de ambos e verificar se existiam ou não flutuações significativas entre eles. As descrições são mais significativas quando fazem parte de um sistema de avaliação contínua, isto é, quando os padrões são seguidos ao longo do tempo e as tendências no uso de medicamentos podem ser discernidas.

É possível retirar respostas a questões básicas que, no entanto, até ao momento eram desconhecidas, tais como, que tipo de medicamentos veterinários foram comercializados em Portugal nos anos de 2006 e 2007, qual foi o mais comercializado ou qual o distrito ou a região que adquiriu mais quantidade de fármacos.

A pesquisa de comercialização de medicamentos em si não significa necessariamente dar respostas, mas contribui para o uso racional destes em aspectos importantes. Permite determinar o padrão ou perfil da comercialização dos fármacos, pode ser usada para estimar o número de efectivos expostos a especificados fármacos dentro de um determinado período, ou pode ser usada para comparar os padrões observados de comercialização de medicamentos com as recomendações actuais, orientações, ou com os padrões de outros países.

Base de dados: Análise e tratamento prévio

A base de dados foi sujeita a uma análise prévia, sendo depurados e corrigidos alguns dos erros. De salientar, que a base de dados não foi sujeita a nenhum tipo de escrutínio ou tratamento antes de nos ser facultada.

A primeira falha registada foi a ausência de dados relativos ao número de embalagens de medicamentos veterinários cedidas. Assumimos que, ao contrário do que foi solicitado em ofício, as empresas não enviaram a respectiva informação.

Inicialmente foram detectadas várias anomalias no conjunto de dados, nomeadamente a ausência de certos valores relativos a quantidades de medicamentos veterinários, princípios activos e respectivas classificações, distritos e empresa de comercialização. Alguns dos dados estavam incorrectos (nomes dos medicamentos veterinários, princípios activos e respectivas classificações) e existiam erros de conversão. Assim, para ser possível proceder ao tratamento e interpretação dos dados em estudo foi necessário completar a informação em falta, corrigir os erros e efectuar todas as conversões.

Através de uma extensa pesquisa e com a cooperação da DGV, foi então possível suplantar a maioria das falhas e dos erros.

Parte do tratamento prévio foi efectuada manualmente, sem auxílio de qualquer tipo de programa, uma vez que se tratavam de casos muito específicos, que tinham que ser analisados individualmente. Foi o caso dos grossistas e distritos em falta, dos erros ortográficos e das conversões de unidade internacional (UI) para quilograma.

Os dados podem surgir em várias unidades, sendo que, no caso da base de dados original, as quantidades de princípios activos de medicamentos veterinários comercializadas estavam expressas ou em kg ou em UI. Existia, portanto, uma necessidade de converter as quantidades para a mesma unidade, de forma a uniformizar os valores.

A UI é uma unidade farmacológica dependente da substância activa, isto é, uma UI de nistatina não equivale a uma UI de espiramicina. Logo, não pode ser usada para comparações e somatórios entre diferentes princípios activos, não sendo, desta forma, a unidade adequada para este tipo de estudo. Optámos pela utilização da unidade de massa quilograma. Para efectuar a conversão de UI para kg é necessário um factor de conversão,

que varia conforme a substância activa em questão. Para este efeito foi-nos fornecida uma tabela de conversão, que posteriormente completámos com os factores em falta.

Não foram corrigidos os nomes dos medicamentos veterinários, uma vez que não seriam necessários para o estudo actual e devido ao seu elevado número e complexidade. Cada célula correspondente ao medicamento veterinário tinha não só o nome mas, em alguns casos, também a via de administração, e/ou posologia, e/ou o tamanho da embalagem e/ou a respectiva unidade.

Note-se que a qualidade da base de dados depende dos dados enviados e que por vezes estes são colectados e fornecidos por pessoal não qualificado para esta tarefa, o que vai trazer problemas de erros e falhas e conseqüentemente, limitar o tratamento.

Considerando o elevado número de dados (cerca de 16750 elementos) foi necessário automatizar ao máximo todo o processo, de forma a evitar erros e a minimizar o tempo de tratamento de dados. Recorreu-se para isso à programação em software VBA, uma ferramenta do Microsoft Office 2007, que será apresentado de forma mais detalhada no Capítulo 4.

3.1 Informação suplementar

Para procedermos à organização dos dados, de forma a tirarmos conclusões, é necessário projectar a informação quer do ponto de vista da classificação dos princípios activos presentes nos medicamentos veterinários, quer do ponto de vista geográfico e territorial.

3.1.1 Classificação

Um sistema de classificação de fármacos representa uma linguagem comum para descrever a variedade de fármacos num país ou numa região e é um pré-requisito para comparações nacionais e internacionais de dados de utilização de medicamentos, que devem ser colectados e agregados de maneira uniforme.

O acesso a informações padronizadas e validadas sobre uso de fármacos é essencial para permitir auditorias de padrões de utilização de medicamentos, para identificar problemas no uso de fármacos, para iniciar intervenções educativas ou outras e monitorizar os resultados dessas intervenções.

O objectivo principal de ter um padrão internacional é poder comparar dados entre países. Tem sido dado bastante ênfase internacionalmente à criação de sistemas

comparáveis de monitorização de utilização de antibacterianos, de forma a auxiliar o trabalho contra a resistência bacteriana. [16]

A classificação é, assim, indispensável para a análise da base de dados fornecida. Um dos principais problemas no seu tratamento foi a inexistência das classificações para a maioria dos princípios activos dos medicamentos veterinários.

3.1.1.1 Sistemas de classificação

Os fármacos podem ser classificados de diferentes maneiras, consoante o seu modo de acção, as suas indicações ou a sua estrutura química. Cada sistema de classificação terá as suas vantagens e limitações e a sua utilidade dependerá do fim, da configuração usada e do conhecimento do utilizador da metodologia.

Dos vários sistemas propostos ao longo dos anos apenas dois sobreviveram para alcançar uma posição dominante na pesquisa mundial de utilização de fármacos. Estes são a classificação AT³, desenvolvida pela EPhMRA⁴ e a classificação ATC⁵ desenvolvida por pesquisadores noruegueses.

Estes sistemas foram originalmente baseados nos mesmos princípios. No sistema EPhMRA, os fármacos são classificados em grupos a três ou quatro níveis diferentes. O primeiro nível é o grupo anatómico, o segundo nível representa o grupo terapêutico e o terceiro nível o subgrupo terapêutico / farmacológico. O sistema de classificação ATC modifica e amplia o sistema EPhMRA para incluir um subgrupo terapêutico / farmacológico / químico como o quarto nível e a substância química como o quinto nível.

Deve ser enfatizado que as muitas diferenças técnicas entre a classificação EPhMRA e a classificação ATC significam que os dados classificados usando os dois sistemas de classificação não são directamente comparáveis. [16]

Em Portugal, uma vez que não existia uma classificação uniforme oficialmente adoptada, verificava-se a utilização de diversas classificações farmacoterapêuticas, nem sempre coincidentes entre si, dispersas por vários diplomas e instrumentos de apoio à prescrição. Essa desconformidade, o aumento crescente do número de moléculas com actividade terapêutica e a reconhecida vantagem na adopção da classificação ATC da Organização Mundial de Saúde aconselharam uma uniformização na classificação farmacoterapêutica dos medicamentos. [17] O despacho n.º 6914/98, de 24 de Março, do Secretário de Estado da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 97, de 27 de Abril de 1998, que aprovou a classificação farmacoterapêutica dos medicamentos, visou

³ Do inglês *Anatomical Therapeutic*

⁴ Do inglês *European Pharmaceutical Market Research Association*

⁵ Do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical*

uma primeira aproximação da classificação oficial em Portugal à classificação ATC da Organização Mundial da Saúde (OMS). Este despacho é revogado pelo despacho n.º 21844/2004, de 12 de Outubro do Secretário de Estado da Saúde, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 131, de 6 de Junho de 2004, que aprova uma nova classificação farmacoterapêutica oficial e estabelece a sua correspondência com a classificação ATC, facilitando o manuseamento de ambas pelos profissionais de saúde. Ao mesmo tempo, a nova classificação será adoptada em instrumentos oficiais de apoio à prescrição, como é o caso do Prontuário Terapêutico e do Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, bem como nos processos de autorização de introdução no mercado de medicamentos e nos instrumentos normativos em matéria de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos.

Acresce que a normalização e uniformização da classificação farmacoterapêutica constitui um instrumento essencial ao desenvolvimento de sistemas de informação para as actividades dos profissionais de saúde e para o sistema de saúde, não apenas numa perspectiva nacional, mas também na perspectiva do desenvolvimento das bases de dados de medicamentos na União Europeia, designadamente o sistema EuroPHARM, no qual o INFARMED⁶ tem assumido papel destacado.

Por outro lado, este é mais um passo no sentido de dotar os profissionais de saúde de instrumentos adequados de apoio à prescrição, potenciando a introdução gradual de mecanismos indutores de racionalidade da prescrição e utilização de medicamentos. [18]

Todos os padrões internacionais implicam compromissos e um sistema de classificação de fármacos não é uma excepção a esta regra. Os medicamentos podem ser usados para duas ou mais indicações igualmente importantes, e o principal uso terapêutico de um fármaco pode variar de um país para outro. Isso muitas vezes resulta em várias alternativas possíveis de classificação, e uma decisão tem que ser tomada em relação ao uso principal. Países que usam um fármaco de uma forma diferente da que é indicada pela classificação ATC podem não querer adoptar a classificação ATC, mas sim preferirem desenvolver sistemas de classificação nacionais. No entanto, as tradições nacionais têm de ser pesadas contra a oportunidade de introduzir uma metodologia que permite comparações internacionais válidas de utilização de medicamentos. [16]

⁶ Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento

3.1.1.2 ATCvet

O sistema de classificação ATCvet⁷, foi desenvolvido pelo *Nordic Council on Medicines* (NLN), em colaboração com o grupo de trabalho da ATCvet da NLN, composto por peritos dos países nórdicos e em associação com o *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* da OMS em Oslo, em 1990. O Centro é responsável pelo desenvolvimento e manutenção do sistema ATC e desde Janeiro de 2001 tem também a responsabilidade pelo sistema de classificação ATCvet. O sistema é baseado, em geral, nos mesmos princípios do sistema de classificação ATC para substâncias utilizadas na medicina humana.

A primeira edição de “*Guidelines on ATCvet classification*” foi publicada em 1992, seguida por edições revistas em 1995 e em 1999. Estas directrizes atraíram o interesse internacional e têm também sido usadas para classificar medicamentos veterinários fora, bem como no interior, da região nórdica. O sistema de classificação ATCvet será continuamente revisto em consonância com o sistema ATC e em resposta ao crescente leque de preparações disponíveis no campo da medicina veterinária.

A utilização da classificação ATC e da DDD⁸ (dose média diária definida de uma substância usada na sua indicação principal por adultos) como unidade de medida foi introduzida nos países nórdicos em 1976. Em 1996 a OMS decidiu recomendar o sistema ATC/DDD como um padrão internacional para estudos de utilização de medicamentos. A OMS designou um grupo de peritos para desenvolver e manter este sistema e para estimular e influenciar o uso prático do sistema ATC através da cooperação com pesquisadores da área de utilização de medicamentos.

ATCvet é um sistema para a classificação de substâncias para uso terapêutico e pode servir como uma ferramenta para a classificação de medicamentos. Fornece uma ferramenta administrativa para agrupar fármacos em sistemas de acordo com categorias terapêuticas. Os objectivos são facilitar o intercâmbio de dados para estudos de farmacovigilância, melhorar a comparabilidade das estatísticas sobre as vendas de medicamentos veterinários, fornecer aos autores de artigos científicos uma ferramenta para a identificação de medicamentos e ajudar veterinários e farmacêuticos no seu trabalho diário.

Em muitos países europeus os medicamentos veterinários estão apresentadas de acordo com o sistema ATCvet em catálogos de fármacos, e o sistema é usado como uma ferramenta administrativa pelas autoridades de saúde. Uma vez que muitas substâncias

⁷ Do inglês *Anatomical Therapeutic Chemical for veterinary medicinal products*

⁸ Do inglês *Defined Daily Dose*

são usadas tanto na medicina humana como na veterinária, a possibilidade de ligar os sistemas de classificação para as duas áreas é de valor considerável. O sistema ATCvet está, portanto, a ser desenvolvido em estreita associação com o sistema ATC.

O sistema ATCvet é baseado e actualizado anualmente de acordo com as mudanças no sistema ATC de substâncias utilizadas na medicina humana. Muitas das substâncias podem, portanto, não ter um uso bem estabelecido, ou podem ser de pouca relevância para a medicina veterinária. No entanto, a farmacoterapia na medicina veterinária está em rápido desenvolvimento, e as substâncias e os grupos de medicamentos considerados de relevância limitada há alguns anos, estão agora incluídos no arsenal dos veterinários.

O sistema ATCvet é modificado com algumas pequenas adaptações criadas para melhor moldar o sistema para o seu propósito. Ao classificar um produto no sistema ATCvet, na maioria dos casos, um código ATCvet pode ser criado colocando a letra Q à frente de um código ATC existente no sistema ATC humano. Em alguns casos, são criados códigos ATCvet específicos. Um 1.º nível adicional, QI - Imunológicos, também está incluído para acomodar vacinas e imunológicos de acordo com as espécies.

Em ambos os sistemas ATC e ATCvet, as preparações estão divididas em grupos, de acordo com o seu uso terapêutico. Primeiro, eles são divididos em 15 grupos anatómicos (1.º nível), classificados como QA-QV no sistema ATCvet, conforme se pode observar na Tabela 3.1. Dentro da maioria dos grupos de 1.º nível, as preparações estão subdivididas em diferentes grupos terapêuticos principais (2.º nível), codificados por exemplo, como QA01, QA02, QA03. Dois níveis de subgrupos terapêuticos / farmacológicos / químicos (3.º e 4.º nível), por exemplo, QA02A e QA02B no 3.º nível e QA02AA e QA02AB no 4.º nível, fornecem outras subdivisões. A um 5.º nível, por exemplo, QA02AA01, são classificadas substâncias químicas. ^[19]

Tabela 3.1 – Grupos anatómicos de 1.º nível no sistema ATCvet.

Grupos anatómicos (1.º nível) ATCvet
QA Trato alimentar e metabolismo
QB Sangue e órgãos hematopoiéticos
QC Sistema cardiovascular
QD Dermatológicos
QG Sistema genito-urinário e hormonas sexuais
QH Preparações hormonais sistémicas, excluindo hormonas sexuais e insulinas
QI Imunológicos
QJ Anti-infecciosos para uso sistémico
QL Agentes antineoplásicos e imunomoduladores
QM Sistema músculo-esquelético
QN Sistema nervoso
QP Produtos antiparasitários, insecticidas e repelentes
QR Sistema respiratório
QS Órgãos sensoriais
QV Vários

Os medicamentos são classificados de acordo com o principal uso terapêutico do seu ingrediente activo principal, sobre o princípio básico da atribuição de um único código ATC para cada formulação farmacêutica (ou seja, ingredientes, dosagem e forma farmacêutica semelhantes). A um medicamento pode ser dado mais de um código ATC, se ele está disponível em duas ou mais dosagens ou formulações com claros diferentes usos terapêuticos.

O sistema ATC não é estritamente um sistema de classificação terapêutica. Em todos os níveis ATC, códigos ATC podem ser atribuídos de acordo com as propriedades farmacológicas do produto. Subdivisão em função do mecanismo de acção pode ser, compreensivelmente, bastante amplo, já que uma classificação muito detalhada deste tipo resultaria em ter apenas uma substância por subgrupo, o que é melhor evitar. Alguns grupos ATC são subdivididos em dois grupos, químicos e farmacológicos. Se uma nova substância se encaixa em ambos os quartos níveis químicos e farmacológicos, o grupo farmacológico é normalmente escolhido. Substâncias classificadas como tendo o mesmo quarto nível ATC não devem ser consideradas como farmacoterapeuticamente equivalentes, uma vez que os perfis do seu modo de acção, efeitos terapêuticos, interacções medicamentosas e reacções adversas ao medicamento podem ser diferentes.

[19]

Uma vez que o sistema ATC separa os fármacos em grupos a cinco níveis, podem ser fornecidas estatísticas sobre utilização de medicamentos agrupados em cinco níveis diferentes. Informações mais detalhadas podem ser obtidas nos níveis inferiores (ou seja, o quarto e quinto nível, subgrupo terapêutico / farmacológico / químico e subgrupo para substância química). Os níveis mais elevados são usados se a comparação de grupos de fármacos é o objectivo de um estudo (primeiro e segundo nível, grupo anatómico e grupo terapêutico respectivamente). Isto dá uma melhor visão e possibilita uma fácil identificação de tendências no uso de fármacos relacionadas com diferentes áreas terapêuticas. [16]

Por todos os benefícios já referidos, optámos por implementar o sistema ATCvet para a classificação dos princípios activos dos medicamentos veterinários presentes na base de dados.

Efectuámos duas formas de classificação: uma mais específica, logo mais discriminante, a um quinto nível (subgrupo para a substância química) e uma mais geral, a níveis mais elevados (terceiro e quarto nível, subgrupos terapêuticos / farmacológicos / químicos). Na Tabela 3.2 está representada a lista de classes obtida com a classificação menos discriminante e o seu respectivo código ATCvet.

Tabela 3.2 – Classe de medicamento veterinário com respectivo código ATCvet.

Classe	Código ATCvet
<i>Aminoglicosídeos</i>	QJ01G
<i>Anfenicóis</i>	QJ01BA
<i>Beta-lactâmicos, Penicilinas</i>	QJ01C
<i>Cefalosporinas</i>	QJ01D
<i>Lincosamidas</i>	QJ01FF
<i>Macrólidos</i>	QJ01FA
<i>Outros antibacterianos</i>	QJ01XX
<i>Outros medicamentos</i>	-
<i>Pleuromutilinas</i>	QJ01XQ
<i>Polimixinas</i>	QJ01XB
<i>Quinolonas</i>	QJ01M
<i>Sulfonamidas</i>	QJ01EQ
<i>Tetraciclinas</i>	QJ01AA
<i>Trimetoprim e derivados</i>	QJ01EA

Dentro desta classificação algumas das classes estão divididas a um terceiro nível (subgrupo terapêutico / farmacológico), que é o caso dos *aminoglicosídeos*, *beta-lactâmicos* e *penicilinas*, *cefalosporinas* e *quinolonas*, enquanto outras são classificadas a um quarto nível (subgrupo terapêutico / farmacológico / químico): *anfenicóis*, *lincosamidas*, *macrólidos*, *outros antibacterianos*, *pleuromutilinas*, *polimixinas*, *sulfonamidas*, *tetraciclinas* e *trimetoprim e derivados*.

De notar que não foi atribuído nenhum código ATCvet à classe *outros medicamentos*. Esta classe corresponde à junção de classes de vários grupos anatómicos, grupos estes que para o objectivo deste trabalho não eram de interesse, visto que incidimos a nossa análise nos anti-infecciosos para uso sistémico, mais concretamente antibacterianos para uso sistémico.

As classes denominadas *cefalosporinas* e *quinolonas* têm como designação oficial *outros antibacterianos beta-lactâmicos* e antibacterianos *quinolonas* e *quinoxalinas*, respectivamente. No entanto, optámos por uma versão mais simplificada pois é a usada na literatura, e seria a necessária para posteriores comparações.

3.1.2 Divisão territorial

A divisão territorial foi realizada com base na NUTS⁹, que é uma nomenclatura que define sub-regiões estatísticas em que se divide o território dos Estados-Membros da União Europeia. A nomenclatura foi inicialmente elaborada pelo Eurostat¹⁰ em cooperação com os institutos nacionais de estatística europeus. A publicação do Regulamento n.º 1059/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 26 de Maio de 2003, deu enquadramento jurídico a esta nomenclatura. [20]

As sub-regiões estatísticas estão subdivididas em 3 níveis: NUTS I, NUTS II E NUTS III.

A divisão de Portugal em NUTS aproveitou, no Nível I, as três grandes divisões geográficas do país (Portugal Continental, arquipélago dos Açores e arquipélago da Madeira) e, no Nível II, as áreas de actuação das 5 comissões de coordenação regional (CCR) e as 2 regiões autónomas. Já a divisão distrital existente foi ignorada pela divisão em NUTS, que não tem em conta os distritos. Subdividindo as áreas de actuação das CCR, foram criadas as unidades de Nível III, cada uma das quais, por sua vez, abrange vários concelhos.

⁹ Do francês *Nomenclature Commune des Unités Territoriales Statistiques*

¹⁰ Gabinete de Estatística da União Europeia

A divisão em NUTS tem vindo a tornar-se a principal divisão territorial de Portugal, sendo as suas unidades utilizadas para definir as áreas de actuação da maioria dos serviços desconcentrados do Estado, em detrimento dos distritos. Em Portugal há 3 NUTS I, subdivididas em 7 NUTS II, as quais, por sua vez, se subdividem em 30 NUTS III.

Estas sub-regiões devem ser obrigatoriamente utilizadas, pelos Estados-Membros e pela Comissão Europeia, para a recolha, compilação e divulgação a nível comunitário de dados estatísticos.

Para o agrupamento territorial a nível regional dos dados que estamos a tratar, foi utilizada a divisão em NUTS II. Ficámos assim com sete subdivisões: Norte, Centro, Lisboa, Alentejo, Algarve, Região Autónoma da Madeira e Região Autónoma dos Açores. Esta divisão está representada na Figura 3.1.

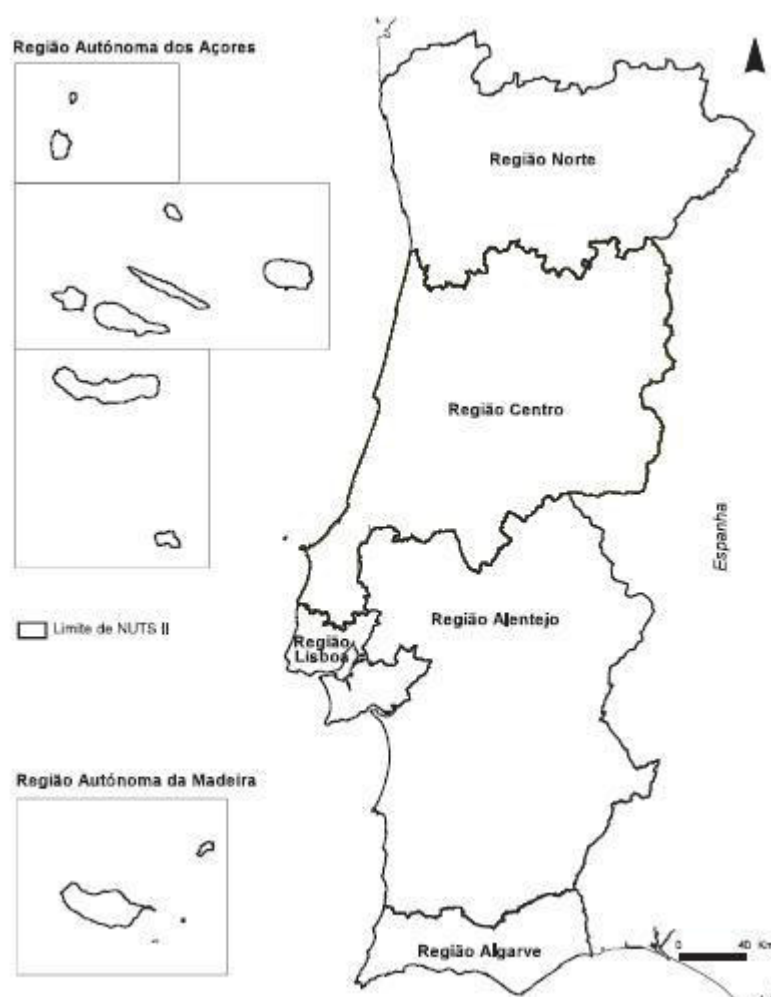


Figura 3.1 – Mapa de Portugal em NUTS II. [21]

A divisão territorial a nível distrital não foi alterada, apesar de não existir em NUTS, sendo apenas sujeita a alterações ortográficas.

3.2 Informação extraída

A informação suplementar, utilizada para completar os dados em falta e criar a coluna da divisão regional para os correspondentes distritos já existentes na base de dados, foi associada à programação em VBA, isto é, devido à grande quantidade de dados foram criados programas que automaticamente associavam a cada coluna de princípio activo a respectiva classificação na coluna correspondente e associavam a cada distrito a respectiva região, numa coluna criada para esse efeito.

Deste tratamento resultou uma base de dados completa e apta a ser analisada para a extracção de informações, representada na Figura 3.2.

	A	B	C	D	E	F	G	H
	NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO	GROSSISTA	CLASSIFICAÇÃO	PRINCÍPIO ACTIVO	2006	2007	DISTRITO	REGIÃO
1	NOME DO MEDICAMENTO VETERINÁRIO							
2	SYNULOX INJ 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		7.24	6.19	BRAGA NORTE	
3	SYNULOX INJ 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		3.405	3.39	PORTO NORTE	
4	SYNULOX LO INJ SER INTRAMAMARIA		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		1.7196	1.7232	BRAGA NORTE	
5	SYNULOX SUSP. INJ. 100ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		1.19E+00	0.896	LISBOA LISBOA	
6	SYNULOX LO INJ SER INTRAMAMARIA		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.7386	1.0866	PORTO NORTE	
7	SYNULOX INJ 100ml		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.672	0.2065	PORTO NORTE	
8	SYNULOX PT 500MG 10CP		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		6.62E-01	0.816	LISBOA LISBOA	
9	SYNULOX PT 250MG 100CP		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		6.25E-01	0.495	LISBOA LISBOA	
10	SYNULOX PT 500MG 100COMP.		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.583	0	LISBOA LISBOA	
11	SYNULOX INTRAMAMARIO 12 SER		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.5466	0.4386	COIMBRA CENTRO	
12	SYNULOX PT 500MG 10CP		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		5.21E-01	0.473	SETUBAL ALENTEJO	
13	SYNULOX SUSP. INJ. 100ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.458	0	LISBOA LISBOA	
14	SYNULOX SUSPE. INTRAMAMARIA		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.455	0.413	COIMBRA CENTRO	
15	SYNULOX PT 500MG 100COMP.		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.452	0	PORTO NORTE	
16	SYNULOX SUSP INTRAMAMARIA		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.4332	0.4572	COIMBRA CENTRO	
17	SYNULOX INJ 100ml		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.4165	1.1935	AVEIRO CENTRO	
18	SYNULOX 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM I ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.413	0.343	PORTALEGRE ALENTEJO	
19	NOROCLOAV INJ 100ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.4095	0.4515	PORTO NORTE	
20	SYNULOX INJ 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.385	0.425	BRAGANÇA NORTE	
21	SYNULOX INJ 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.385	0.13	BEJA ALENTEJO	
22	SYNULOX SUSP. INJ. 100ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		3.78E-01	0.472	SETUBAL ALENTEJO	
23	SYNULOX PT 250MG 100CP		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		3.65E-01	0.33	SETUBAL ALENTEJO	
24	SYNULOX PT 250MG 100COMP.		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.36	0	LISBOA LISBOA	
25	SYNULOX 500mg 10 COM		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.353	0.193	PORTO NORTE	
26	SYNULOX 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM I ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.35	0.511	LEIRIA CENTRO	
27	SYNULOX PT 250MG 100COMP.		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.348	0	PORTO NORTE	
28	SYNULOX PT 250MG 100COMP.		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.33	0	PORTO NORTE	
29	SYNULOX SUSP. INJ. 100ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		3.05E-01	0.273	BEJA ALENTEJO	
30	SYNULOX INJ 100ml		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.301	0.343	COIMBRA CENTRO	
31	SYNULOX SUSP INTRAMAMARIA		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.298	0.3324	AVEIRO CENTRO	
32	SYNULOX INJ 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.275	0.155	VILA REAL NORTE	
33	SYNULOX INJ 100 ML		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.27	0.68	LISBOA LISBOA	
34	SYNULOX INTRAMAMARIA 12 SER		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM I ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.2664	0.24	LEIRIA CENTRO	
35	SYNULOX 250mg 10 COM		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.2525	0.221	COIMBRA CENTRO	
36	NOROCLOAV INJ 100ml		ASSOCIAÇÕES DE PENICILINAS COM ÁCIDO CLAVULÂNICO		0.245	0.371	PORTO NORTE	

Figura 3.2 – Base de dados final em formato xls (Excel). A coluna dos grossistas (a preto) foi proposadamente apagada da imagem devido a questões de sigilo.

Uma análise da base de dados deverá passar por identificar e enumerar os componentes em estudo. Novamente recorrendo à programação em VBA, foram criados programas para criar listas dos medicamentos veterinários, empresas, princípios activos, classificações, distritos e regiões existentes na base de dados. Assim, não só tínhamos a

noção de que dados dispúnhamos como também, devido ao design do programa, podíamos verificar se existia ainda algum erro que pudesse comprometer a análise.

Com base nestas listagens e através de programas criados para o efeito, criaram-se vários totais, relativos a princípios activos comercializados, para ambos os anos. Estes totais revelam a estrutura dos dados nos pontos sob análise e permitem comparações entre os anos em estudo.

Aspectos computacionais

Nesta secção são abordados alguns conceitos relativos à automatização de tarefas, tendo como base a ferramenta Microsoft Excel.

4.1 *Visual Basic for Applications*

Existem situações em que não conseguimos resolver os problemas propostos recorrendo às ferramentas directamente acessíveis a partir da folha de cálculo Excel. Nestas situações, torna-se necessário o uso de recursos como macros e programação. A linguagem de programação usualmente utilizada conjuntamente com o Excel é o VBA¹¹. Esta é, mais genericamente, a linguagem de programação para as aplicações do Microsoft Office: Word, Excel, Access e Power Point.

O objectivo das macros é programar funções típicas do Excel de forma a facilitar a execução de tarefas repetitivas. São uma excelente opção para automatizar estas tarefas realizadas através de uma série de cliques de rato ou digitações no teclado.

A criação de uma macro é semelhante à gravação de uma cassete, inicia-se a gravação e realiza-se a tarefa pretendida que é convertida automaticamente em código de Visual Basic. Trata-se de uma sequência de comandos e funções armazenados num módulo do VBA e pode ser executada sempre que seja preciso efectuar a tarefa. Ao gravar uma macro, o Excel armazena informações sobre cada etapa realizada à medida que é executada uma sequência de comandos. Em seguida, executa-se a macro para repetir, ou “reproduzir”, os comandos. A tarefa pode ser, por exemplo, abrir um determinado ficheiro de resultados, escolher algumas colunas e realizar um determinado tipo de gráfico.

Com a utilização da macro podemos repetir este conjunto de tarefas o número de vezes que forem necessário poupando bastante tempo no caso de estarmos a analisar uma grande quantidade de resultados. Com o uso de macros temos um ganho de produtividade considerável, ao evitar a execução manual dos diversos passos de uma tarefa.

¹¹ Do inglês *Visual Basic for Applications*

A utilização de macros em conjunto com o recurso ao VBA fornece-nos um grande número de opções na procura de soluções para os problemas mais complexos. Porém existem situações mais complexas, que envolvem cálculos ou uma lógica mais apurada, onde não é possível encontrar a solução do problema, simplesmente usando os comandos ou fórmulas já disponíveis do Excel. Nessas situações temos que fazer uso de programação.

Um programa (ou módulo como é usualmente designado) é uma sequência de comandos VBA, onde cada comando executa um passo específico necessário à resolução do problema.

A linguagem VBA é extremamente simples e ao mesmo tempo, extremamente poderosa. Com o VBA temos acesso completo a todos os elementos de todos os objectos de uma folha de Excel. Podemos, por exemplo, criar um código que percorre todas as linhas de uma folha, alterando os valores de uma ou mais colunas, com base numa ou mais condições. Usamos um programa pelo mesmo motivo que utilizamos macros – para automatizar tarefas e rotinas repetitivas, envolvendo os diversos elementos do banco de dados. No entanto, um programa oferece maior poder e controlo mais detalhado do que as acções de macro. O VBA tem acesso a milhares de objectos, comandos e funções. [22]

4.2 Programas

Foram assim criados os seguintes programas, já referidos no Capítulo 3, com a correspondente finalidade:

- *Lista de medicamentos veterinários* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Nome do Medicamento Veterinário” e selecciona os nomes dos medicamentos veterinários sem os repetir, colocando-os numa coluna previamente escolhida, em forma de lista. Note-se que um pressuposto para o funcionamento deste programa é que a coluna em questão esteja com ordenação alfabética.

- *Lista de empresas* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Empresa” e selecciona as empresas sem as repetir, colocando-as numa coluna previamente escolhida, em forma de lista. Note-se que um pressuposto para o funcionamento deste programa é que a coluna em questão esteja com ordenação alfabética.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por empresa para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores,

com base na coluna “Empresas”. Isto é, sempre que a célula da coluna “Empresas” for igual à célula da coluna da lista de empresas previamente realizada, será somado o valor na célula de saída correspondente, para todas as linhas da folha.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por empresa para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base na coluna “Empresas”.

- *Lista de princípios activos* – o código percorre todas as linhas na folha da coluna “Substância Activa” e selecciona as substâncias activas sem as repetir, colocando-as numa coluna previamente escolhida, em forma de lista. Note-se que um pressuposto para o funcionamento deste programa é que a coluna em questão esteja com ordenação alfabética.

- *Colocar classificações* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Princípio activo”, colocando na célula da coluna “Classificação” correspondente a respectiva classe. Para este programa funcionar, é necessário que previamente se tenha efectuado uma lista com todos os princípios activos numa coluna e na coluna seguinte a respectiva classe, em formato de lista. Assim, sempre que a célula da coluna “Princípio Activo” for igual à célula da coluna da lista de princípios activos previamente realizada, será lida a célula correspondente da lista de classes e será atribuída essa classe à célula da coluna “Classificação”, para todas as linhas da folha.

- *Lista de classificações* – o código percorre todas as linhas na folha da coluna “Classificação” e selecciona as classificações sem as repetir, colocando-as numa coluna previamente escolhida, em forma de lista. Note-se que um pressuposto para o funcionamento deste programa é que a coluna em questão esteja com ordenação alfabética.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por classificação para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base na coluna “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por classificação para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base na coluna “Classificação”.

- *Colocar regiões* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Distrito”, colocando na célula da coluna “Região” correspondente a respectiva região. Para este

programa funcionar, é necessário que previamente se tenha efectuado uma lista com todos os distritos numa coluna e na coluna seguinte a respectiva região, em formato de lista.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por região para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base na coluna “Região”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por região para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base na coluna “Região”.

- *Lista de regiões* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Região” e selecciona as regiões sem as repetir, colocando-as numa coluna previamente escolhida, em forma de lista. Note-se que um pressuposto para o funcionamento deste programa é que a coluna em questão esteja com ordenação alfabética.

- *Lista de distritos* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Distritos” e selecciona os distritos sem os repetir, colocando-os numa coluna previamente escolhida, em forma de lista. Note-se que um pressuposto para o funcionamento deste programa é que a coluna em questão esteja com ordenação alfabética.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por distrito para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base na coluna “Distrito”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por distrito para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base na coluna “Distrito”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida de cada classificação por distrito para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base nas colunas “Classificação” e “Distrito”. Obtemos assim o somatório das quantidades medicamentosas de cada classificação por distrito.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida de cada classificação por distrito para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base nas colunas “Classificação” e “Distrito”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida para cada região por classificação para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base nas colunas “Região” e “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida para cada região por classificação para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base nas colunas “Região” e “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida para cada distrito por classificação para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base nas colunas “Distrito” e “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida para cada distrito por classificação para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base nas colunas “Distrito” e “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por cada empresa por classificação para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base nas colunas “Empresa” e “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por cada empresa por classificação para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base nas colunas “Empresa” e “Classificação”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por cada empresa por região para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base nas colunas “Empresa” e “Região”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por cada empresa por região para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base nas colunas “Empresa” e “Região”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por cada empresa por distrito para o ano de 2006* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2006”, somando os valores, com base nas colunas “Empresa” e “Distrito”.

- *Soma da quantidade medicamentosa cedida por cada empresa por distrito para o ano de 2007* – o código percorre todas as linhas da folha na coluna “Quantidade (em quilogramas) de substância activa com acção microbiana cedida para o ano de 2007”, somando os valores, com base nas colunas “Empresa” e “Distrito”.

Técnicas numéricas

Com a modernização das técnicas instrumentais de análise química, tornaram-se necessários métodos de tratamento de dados mais complexos do ponto de vista matemático e estatístico. Há muito tempo que a estatística univariada é aplicada a problemas químicos, mas a sua utilização tornou-se limitada. Nas últimas décadas, a análise multivariada foi introduzida no tratamento de dados químicos, aumentando a sua popularidade e dando origem à Quimiometria. [23, 24]

A Quimiometria envolve diferentes métodos, tais como a optimização e validação de metodologias analíticas, o planeamento experimental, a estimativa de parâmetros, o processamento de sinal, a análise de factores e também, a calibração multivariada.

Na última década, tem sido desenvolvida e utilizada em várias áreas da ciência. Tem uma vasta aplicação nas diferentes disciplinas da química (como sejam a química analítica, química orgânica, química forense ou a química industrial), nas áreas alimentar, farmacêutica, ambiental e também na agricultura.

A disponibilidade generalizada de computadores mais potentes e menos dispendiosos contribuiu para a rápida evolução dos métodos quimiométricos, ao permitir uma análise mais flexível de grandes conjuntos de dados multivariados, o desenvolvimento de algoritmos computacionais mais eficientes e a difusão de software quimiométrico.

A análise multivariada permite a redução de dados ou simplificação estrutural, em que o fenómeno em estudo é representado da forma mais simples possível, sem sacrificar informações relevantes, tornando as interpretações mais simples, a ordenação e agrupamento de objectos ou variáveis similares, a investigação da dependência entre variáveis, a previsão, e a construção e teste de hipóteses. [24]

Em quase todas as áreas de pesquisa várias variáveis são determinadas simultaneamente e, em geral, devem ser analisadas conjuntamente. A análise multivariada trata desse tipo de estudo e existem vários métodos cuja utilização depende do tipo de dados que se deseja analisar e dos objectivos da pesquisa.

Em geral, estes métodos têm sido aplicados com sucesso na visualização dos dados, na classificação, na resolução de curvas multivariadas e na predição em química analítica,

química ambiental, engenharia, investigação médica e na indústria. [25-31] Embora muitas publicações apresentem métodos novos ou otimizados para o processamento de dados, é muito raro que esses métodos sejam comparados com os métodos mais estabelecidos. [25]

5.1 Análise de agrupamento hierárquico

Relativamente aos métodos de agrupamento (*clustering*), o objectivo é dividir os dados em grupos de objectos semelhantes, utilizando um método de aprendizagem não supervisionado.

Os métodos hierárquicos baseiam-se em sucessivas divisões do conjunto de dados e o resultado final é uma sequência de agrupamentos, que pode ser representada num dendrograma. [32, 33] Cada nível de associação do dendrograma representa uma divisão do conjunto de dados num número específico de grupos. Com base no dendrograma, é possível definir o número de grupos, sendo este passo muitas vezes baseado na intuição tendo em conta a estrutura dos dados. [34]

Assim, a análise hierárquica de agrupamentos (HCA¹²), utilizada no desenvolvimento deste trabalho, é um método utilizado para encontrar a estrutura subjacente dos objectos através de um processo iterativo que associa (métodos aglomerativos) ou dissocia (métodos divisivos) objecto por objecto, até que todos tenham sido processados. O procedimento aglomerativo inicia-se com cada objecto num grupo separado. Os grupos são combinados sequencialmente, reduzindo o número de grupos em cada etapa, até que todos os objectos pertencem a apenas um grupo. Isto significa que, para N objectos, o processo envolve $N-1$ etapas de agrupamento.

Neste método, existem duas opções importantes: o tipo de medida de distância entre os objectos ou grupos, e o critério de ligação. [34, 35]

Existem muitas formas de procurar grupos no espaço n -dimensional. A forma mais simples consiste em agrupar os pares de elementos que estão mais próximos, usando a distância euclidiana, e substituí-los por um novo ponto localizado na metade da distância entre eles. Este procedimento, quando repetido até todos os elementos serem agrupados num só grupo, leva à construção do dendrograma, onde, no eixo horizontal são colocados os elementos e no eixo vertical, as distâncias.

Existem vários algoritmos de agrupamento hierárquico, que diferem no modo como estimam a distância entre grupos já formados e outros grupos ou elementos por agrupar. O processo de agrupamento de elementos já associados depende da similaridade

¹² Do inglês *Hierarchical Cluster Analysis*

e dissimilaridade entre os grupos. Portanto, diferentes definições destas distâncias poderão resultar em diferentes soluções finais. [24]

Os critérios de agrupamento hierárquico clássicos e mais utilizados para determinar a distância entre grupos são: a ligação simples (*single linkage*), a ligação completa (*complete linkage*), o método do centróide (*centroid*), a mediana (*median*), a média das distâncias (*average linkage*) e a soma de erros quadráticos ou variância (método de *Ward*). [36, 37]

O algoritmo "*single linkage*" é um dos mais simples. Neste método a distância entre dois grupos é determinada pela distância do par de objectos mais próximo, sendo cada objecto pertencente a um desses grupos. Os dendrogramas resultantes deste procedimento são, geralmente, pouco conclusivos, devido à informação dos objectos intermediários que não são evidentes.

O algoritmo "*complete linkage*" ao contrário do anterior determina a distância entre dois grupos de acordo com a maior distância entre um par de objectos, sendo cada objecto pertencente a um grupo distinto. Segundo alguns autores, este método leva, geralmente a grupos compactos e discretos, com valores de dissimilaridade relativamente grandes. [37]

Os métodos baseados na distância mínima e máxima (*single linkage* e *complete linkage*, respectivamente), representam dois extremos em termos de distância entre grupos. Os procedimentos que envolvem esses extremos tendem a ser sensíveis à presença de *outliers*. Assim, o uso de uma abordagem intermédia é uma solução possível para o problema. [38-40]

No algoritmo "*average linkage*" a distância entre dois grupos é definida como a média das distâncias entre todos os pares de objectos em cada grupo.

No método do centróide, a distância entre dois grupos é definida como a distância entre os seus centróides, pontos definidos pelas médias das variáveis caracterizadoras dos elementos de cada grupo, isto é, calcula a distância entre dois grupos como a diferença entre as suas médias, para todas as variáveis. Uma desvantagem deste método está relacionada com o tamanho dos grupos seleccionados para a junção, dado que, quando são muito diferentes, o centróide do novo grupo será semelhante ao centróide do grupo de maior dimensão, levando à perda das características do grupo mais pequeno.

O método da mediana é um caso particular do método do centróide. A determinação da distância entre dois agrupamentos através do cálculo do centro de massa não considera o número de elementos em cada um dos grupos. Assim, o vector médio que representa o novo grupo, pode eventualmente, ficar situado entre os elementos do grupo com maior número de elementos. Este método pondera a medida de distância pelo

número de elementos de cada grupo. Apresenta resultados satisfatórios quando os grupos têm tamanhos diferentes, pode apresentar resultados diferentes quando permutados os elementos na matriz de dissimilaridade, apresenta robustez à presença de *outliers* e também, o fenómeno da inversão.

O método da ligação *Ward*, representado no esquema da Figura 5.1, usado como método padrão neste trabalho, baseia-se na análise de variância, associando os objectos aos grupos nos quais estes promovem a menor variância intra-grupo. Este algoritmo é altamente eficiente na formação de grupos.

Inicialmente, admite que cada um dos objectos constitui um único grupo. Considerando a primeira reunião de objectos num novo grupo, a soma dos desvios dos pontos representativos dos seus elementos, em relação à média do grupo, é calculada, e dá uma indicação de homogeneidade do grupo formado. Os grupos formados possuem uma elevada homogeneidade interna. No entanto, pode apresentar resultados insatisfatórios quando o número de elementos em cada grupo é praticamente igual, tem tendência a combinar grupos com poucos elementos e é sensível à presença de *outliers*.^[41]

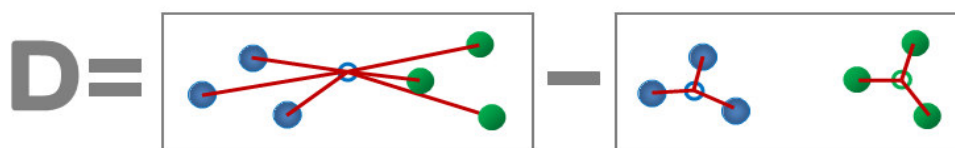


Figura 5.1 – Distância entre grupos obtida através do método da variância mínima (*Ward linkage*).

5.2 Análise de componentes principais

A análise de componentes principais (PCA¹³) é provavelmente a mais antiga e mais conhecida das técnicas de análise multivariada.^[42] A ideia principal da análise de componentes principais é reduzir a dimensionalidade de um conjunto de dados com um grande número de variáveis inter-relacionadas, mantendo tanto quanto possível a variabilidade presente no conjunto de dados. Esta redução é possível com a transformação num novo conjunto de variáveis, as componentes principais, não correlacionadas. Estas são ordenadas de forma que as primeiras retêm a maior variação presente nas variáveis originais.^[43, 44] Normalmente, não é necessário considerar mais do que as primeiras 10 componentes. Por outras palavras, este método permite a representação do conjunto de dados original num novo sistema de referência caracterizado pelas novas variáveis. Cada

¹³ Do inglês *Principal Component Analysis*

componente (PC¹⁴) tem a propriedade de explicar a maior variabilidade possível, contida no conjunto de dados original. As componentes principais (PCs), que são expressas como combinações lineares das variáveis originais, são ortogonais entre si e podem ser usadas para uma representação mais eficiente do sistema em estudo, com um número menor de variáveis do que na situação original. As coordenadas das amostras no novo sistema de referência são designadas por *scores*, enquanto o coeficiente da combinação linear que descreve cada PC, isto é, os pesos das variáveis originais em cada PC, são denominados por *loadings*.

A definição e o cálculo das componentes principais são simples, mas esta técnica tem uma grande variedade de aplicações, possuindo também múltiplas variantes. [42]

Aplicando este método, é possível efectuar uma simplificação e redução da dimensão original dos dados, modelação, detecção de *outliers*, selecção de variáveis importantes num determinado sistema, classificação e previsão. [45]

Componentes principais

Seja $X = [X_1 \dots X_p]'$ um vector aleatório com valor médio μ e matriz de covariância Σ ,

$$\Sigma = \begin{bmatrix} \sigma_{11} & \cdots & \sigma_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{p1} & \cdots & \sigma_{pp} \end{bmatrix}$$

onde,

$$\sigma_{ij} = Cov(X_i, X_j)$$

Seja $X_{(n \times p)}$ uma matriz de dados de dimensão n , de observações deste vector aleatório

$$X = \begin{bmatrix} x_{11} & \cdots & x_{1p} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ x_{n1} & \cdots & x_{np} \end{bmatrix}$$

O resultado do PCA é uma rotação do sistema ortogonal de eixos associados às variáveis iniciais (matriz $X_{(n \times p)}$), de forma que, após a sua aplicação, se disponha de um novo sistema de dados $Y_{(n \times p)}$. As colunas da matriz Y são as novas variáveis Y_j , as componentes principais. O objectivo principal é encontrar um novo conjunto de p variáveis (componentes principais, $Y_1 \dots Y_p$) não correlacionadas, de variância máxima. [46]

As componentes principais são combinações lineares das p variáveis da matriz X

$$Y_j = a_{1j}X_1 + a_{2j}X_2 + \cdots + a_{pj}X_p$$

¹⁴ Do inglês *Principal Component*

onde, $j = 1, \dots, p$ e a_{ij} ($i = 1, \dots, p$; $j = 1, \dots, p$) são constantes.

Os coeficientes destas combinações lineares são determinados de modo a satisfazerem as condições que se seguem.

1. $Var(Y_1) \geq Var(Y_2) \geq \dots \geq Var(Y_p)$.
2. Quaisquer duas componentes principais são não correlacionadas, $Corr(Y_i, Y_j) = 0, \forall ij$.
3. Em qualquer componente principal a soma dos quadrados dos coeficientes que engloba é 1 (para $Y_i: a_{1j}^2 + a_{2j}^2 + \dots + a_{pj}^2 = 1$).

Das condições anteriores retiramos que, Y_1 é a componente principal com maior variância. Y_2 é a componente principal com a segunda maior variância, sujeita à condição de ser não correlacionada com Y_1 . Y_3 é a componente principal com a terceira maior variância, sujeita à condição de ser não correlacionada com Y_1 e com Y_2 (e assim por diante). Assim, fica provado que as p componentes principais são as combinações lineares

$$Y_j = a_{1j}X_1 + a_{2j}X_2 + \dots + a_{pj}X_p = a'_j X, \quad j = 1, \dots, p$$

onde a_1, a_2, \dots, a_p são, respectivamente, os p vectores próprios associados aos p maiores valores próprios de Σ ($\lambda_1 > \lambda_2 > \dots > \lambda_p$) e $Var(Y_j) = \lambda_j$.

A covariância entre cada duas componentes principais Y_j e $Y_{j'}$ é nula, pois todas as componentes principais foram determinadas de forma a serem não correlacionadas duas a duas. Tem-se então $Cov(Y_j, Y_{j'}) = a'_j \Sigma a_{j'} = a'_j \lambda_j a_{j'} = \lambda_j a'_j a_{j'} = 0$, que equivale a ter $a'_j a_{j'} = 0$, o que indica que a'_j e $a_{j'}$ (com $j \neq j'$) são vectores ortogonais.

Obtenção das componentes principais a partir da matriz de correlação

Em muitas situações, as variáveis em estudo não são todas medidas na mesma unidade, na mesma escala, ou são até de natureza distinta. Surge assim, a necessidade de estabelecer uma certa uniformização, que se consegue através da divisão de cada valor pelo desvio padrão da variável centrada correspondente. Este procedimento conduz à obtenção de variáveis com valor médio nulo e variância unitária. As variáveis em estudo passam a ter todas a mesma variância e a influência das variáveis de variância pequena tende a ser inflacionada enquanto a influência das variáveis de variância elevada tende a ser reduzida.

A matriz de covariância do conjunto destas “novas” variáveis é igual à matriz de correlação do conjunto de variáveis iniciais, dado que

$$Cov\left(\frac{X_i}{\sigma_i}, \frac{X_j}{\sigma_j}\right) = \frac{Cov(X_i, X_j)}{\sigma_i \sigma_j} = Corr(X_i, X_j)$$

A matriz de correlação é definida por

$$P = \begin{bmatrix} 1 & \rho_{12} & \dots & \rho_{1p} \\ \rho_{21} & 1 & \dots & \rho_{2p} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ \rho_{p1} & \rho_{p2} & \dots & 1 \end{bmatrix}$$

onde,

$$\rho_{ij} = \text{Corr}(X_i, X_j)$$

Assim, a análise de componentes principais de um conjunto de dados deste tipo, é efectuada utilizando a matriz de correlação (P). As componentes principais serão determinadas tendo em conta os valores e vectores próprios da matriz P . Matematicamente, tudo se processa da mesma forma. No entanto, os vectores próprios de P não são iguais aos de Σ e as componentes principais também não serão as mesmas.

Redução de dimensionalidade

Um dos principais objectivos desta análise, como já referido anteriormente, é a redução da dimensionalidade dos dados, que se atingirá substituindo as variáveis originais por algumas das componentes principais. [46] Falta agora ver quantas e quais se devem considerar.

Dado que, as componentes principais se podem ordenar por ordem decrescente da sua variância e que quanto maior esta for mais representativa dos dados originais será a correspondente componente principal, devemos considerar as primeiras componentes principais.

A variância de cada componente principal Y_j é dada por

$$\text{Var}(Y_j) = \lambda_j$$

Assim, a soma das variâncias das componentes principais é dada por

$$\sum_{j=1}^p \text{Var}(Y_j) = \sum_{j=1}^p \lambda_j$$

Além disso, como se sabe, numa matriz simétrica (que é o caso de Σ) a soma dos seus valores próprios é igual ao traço da matriz, pode-se desde logo dizer que

$$\text{tr}(\Sigma) = \sum_{j=1}^p \text{Var}(X_j) \Rightarrow \sum_{j=1}^p \lambda_j = \sum_{j=1}^p \text{Var}(X_j)$$

de onde vem

$$\sum_{j=1}^p \text{Var}(Y_j) = \sum_{j=1}^p \text{Var}(X_j)$$

Isto significa que, a soma das variâncias das variáveis originais é igual à soma das variâncias das componentes principais (se considerarmos todas as componentes principais explicamos toda a variabilidade). Assim, a proporção da variância total que é explicada pela j -ésima componente principal Y_j e que indica a importância da mesma é dada por

$$\frac{\lambda_j}{\sum_{j=1}^p \lambda_j} = \frac{\lambda_j}{\text{tr}(\Sigma)}$$

Se estivermos a trabalhar com a matriz de correlação, a variância total será igual ao número de variáveis p (dado que a diagonal de P é toda formada por uns)

$$\sum_{j=1}^p \lambda_j = \sum_{j=1}^p \text{Var}(Y_j) = \sum_{j=1}^p \text{Var}(X_j) = p$$

A proporção da variância total que é explicada pela j -ésima componente principal Y_j e que indica a importância da mesma é dada por

$$\frac{\lambda_j}{\sum_{j=1}^p \lambda_j} = \frac{\lambda_j}{p}$$

Existem vários critérios que podem ser usados para a escolha do número de componentes principais. Neste trabalho foram considerados dois, o critério de Pearson (ou regra dos 80%) e o critério de Kaiser ($\lambda > 1$).

(i) Critério de Pearson (ou regra dos 80%) ^[42]

Este critério é processado quando são seleccionadas as opções correspondentes à matriz de Covariância ou Pareto. O número de componentes principais é escolhido até termos mais de 80% da informação total ou variabilidade total. Por outras palavras, devem considerar-se tantas componentes principais quantas as necessárias para que a percentagem de variância por elas explicada seja superior a 80%. Reter as primeiras r componentes principais de modo a que

$$\sum_{j=1}^r \frac{\lambda_j}{\sum_{j=1}^p \lambda_j} = \frac{\sum_{j=1}^r \lambda_j}{\sum_{j=1}^p \lambda_j} \geq 0.80$$

(ii) **Cr terio de Kaiser ($\lambda > 1$)** [42]

O critério de Kaiser   processado quando   seleccionada a op o correspondente   matriz de Correla o. Neste caso, devem ser consideradas apenas as componentes com valor próprio superior   unidade (média do conjunto de valores pr pios).

$$\bar{\lambda} = \frac{1}{p} \sum_{j=1}^p \lambda_j$$

Resultados e discussão

A metodologia proposta neste trabalho baseia-se, numa primeira fase, na utilização de programação VBA e posteriormente numa análise exploratória dos dados e de dois métodos quimiométricos clássicos, HCA e PCA, no tratamento dos dados provenientes da Direcção-Geral de Veterinária.

No Capítulo 4 e no Capítulo 5 foram descritos detalhadamente cada um dos métodos utilizados.

Todos os algoritmos utilizados neste trabalho foram otimizados e executados recorrendo ao Excel 2007 e ao software GNU Octave (versão 3.2.4). As representações gráficas foram realizadas recorrendo à folha de cálculo do Excel 2007 e ao Gnuplot (versão 3.2.4).

Neste trabalho propomos uma abordagem automatizada que consiste em quatro etapas principais, (i) a programação em VBA (descrita no Capítulo 3 e 4), (ii) a análise exploratória dos dados, (iii) a definição da estrutura dos dados baseada no HCA e (iv) a visão geral dos dados e selecção de variáveis baseada no PCA.

Na apresentação dos resultados neste capítulo será dado ênfase ao tipo de abordagem seleccionada, nomeadamente na análise do PCA.

O procedimento usado na aplicação deste método consiste na selecção prévia do tipo de matriz a processar (covariância ou correlação), seguida da escolha do número de componentes principais com base nos dois critérios disponíveis (critério de Pearson e critério de Kaiser). Após a representação dos objectos no novo sistema de eixos (representação dos chamados *scores*), que permite detectar possíveis grupos e as suas posições relativas, faz-se a análise das contribuições (*loadings*) para seleccionar as variáveis responsáveis pela distribuição desses grupos.

Os dados foram também submetidos ao método de maximização varimax que consiste numa rotação ortogonal de eixos, pretendendo que, para cada componente principal, sejam maximizadas as contribuições dos valores mais significativos em detrimento dos menos expressivos, preservando a ortogonalidade da base vectorial inicial. ^[47] Este método facilita a inspecção de grupos de variáveis presentes no eixo considerado, permitindo racionalizar os resultados PCA e determinar os factores subjacentes.

Segue-se a apresentação dos resultados mais relevantes obtidos pela metodologia proposta.

6.1 Análise exploratória de dados

A análise exploratória de dados é uma filosofia que consiste no estudo dos dados a partir de todas as perspectivas e com todas as ferramentas possíveis, incluindo as já existentes. [48] Não envolve somente apresentar e observar os dados, mas, principalmente, calcular e sumarizar os principais pontos observados e analisar as descobertas. Identifica e descreve as características-chave dos dados de forma sumarizada. [49] A análise exploratória de dados emprega uma grande variedade de técnicas gráficas e quantitativas, visando maximizar a obtenção de informações ocultas na sua estrutura, descoberta de variáveis importantes nas suas tendências de formação e não apenas na sua variação, detecção de comportamentos anómalos do fenómeno, testar se são válidas as hipóteses assumidas, escolha de modelos e determinação de número otimizado de variáveis.

Os objectivos da análise exploratória dos dados são sugerir hipóteses sobre as causas de fenómenos observados, avaliar as suposições nas quais a inferência estatística estará baseada, fundamentar a selecção de ferramentas e técnicas estatísticas apropriadas e fornecer uma base para um levantamento de dados adicional através de pesquisas e experiências.

6.1.1 Grossistas

Considerando a origem dos medicamentos veterinários fornecidos, vamos iniciar a análise dos resultados com a inspecção das comercializações, expressas em quantidade, realizadas pelos grossistas em estudo. Na Figura 6.1 encontram-se representados os resultados das comercializações para os anos de 2006 e 2007.

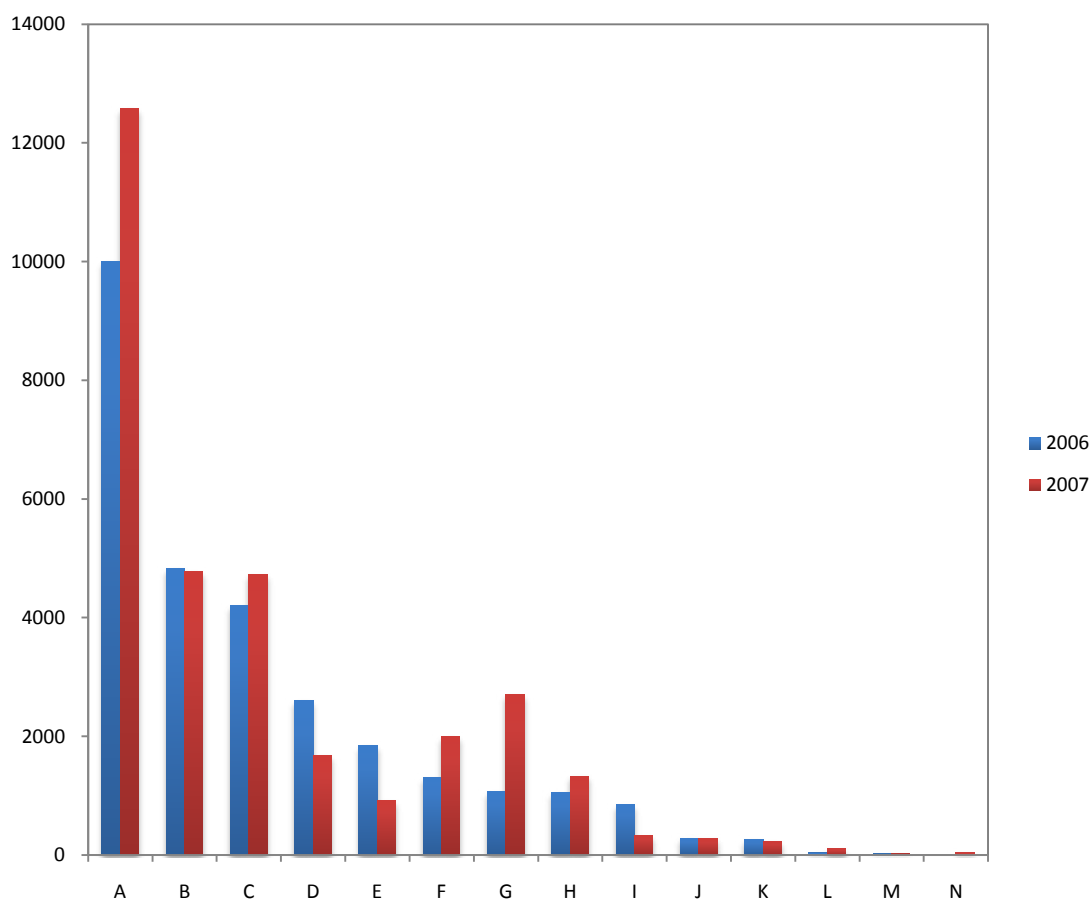


Figura 6.1 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida pelos grossistas nos anos de 2006 e 2007.

O grossista A foi claramente superior a nível de fornecimento, tanto no ano de 2006 como no de 2007, no qual, aliás, consolidou a sua superioridade mostrando um aumento de quantidade de medicamentos veterinários comercializados. É seguido pelos grossistas B e C que forneceram, cada um, cerca de metade da quantidade do líder, e se mostraram consistentes em ambos os anos.

Com quantidades menores de medicamentos veterinários comercializados apresentam-se os grossistas D, E, e I, que viram o seu fornecimento diminuir no ano de 2007, e os grossistas F, G e H, que ao contrário dos primeiros aumentaram as comercializações em comparação com 2006. Por fim, temos os grossistas J, K, L, M e N, cujos fornecimentos, estáveis ao longo dos dois anos, não são significativos.

O grossista A tem o seu lugar no mercado de comercialização de medicamentos veterinários bastante consolidado e apenas poderá encontrar concorrência nos grossistas B e C.

6.1.2 Distribuição distrital e regional

Uma vez analisada a origem dos medicamentos veterinários vamos agora efectuar um estudo relativamente ao seu destino. Este estudo será realizado a dois níveis: distrital e regional.

No gráfico da Figura 6.2 estão representadas as quantidades de medicamentos veterinários comercializadas a nível distrital, novamente para os anos de 2006 e 2007.

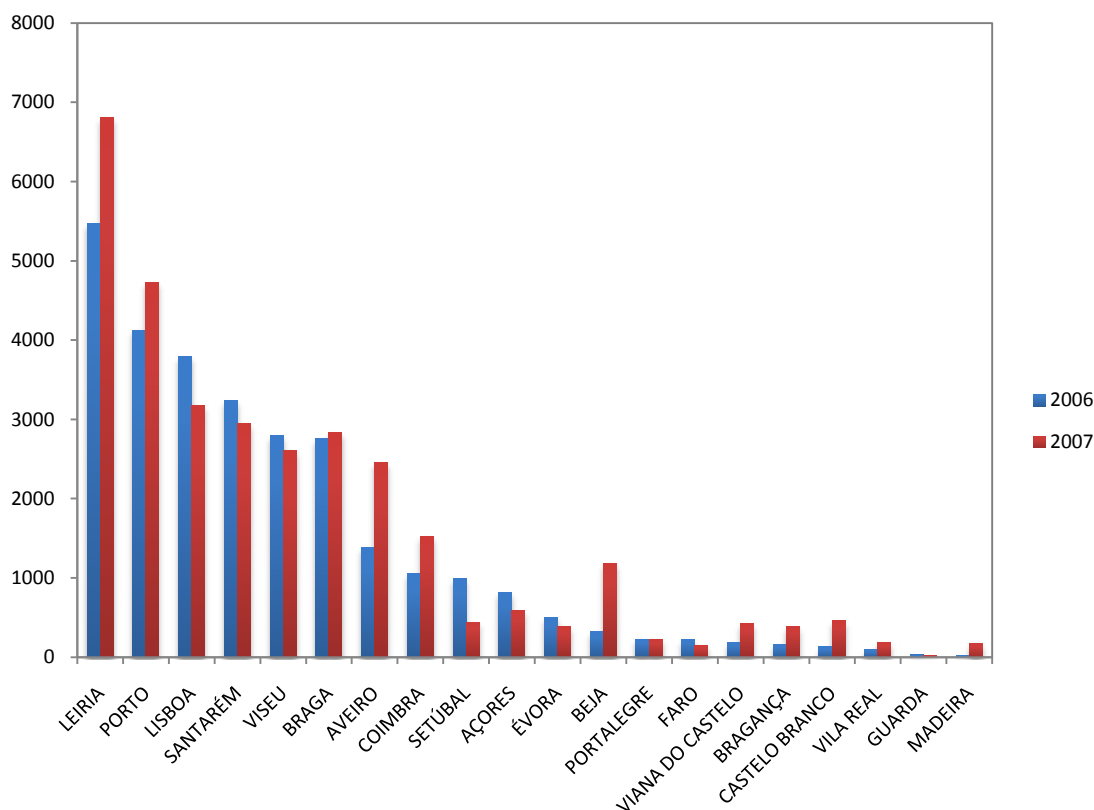


Figura 6.2 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por distrito nos anos de 2006 e 2007.

Na Figura 6.2 podemos observar que o distrito de Leiria é o que apresenta maior obtenção de medicamentos veterinários a nível distrital, tanto em 2006 como em 2007. É seguido pelo distrito do Porto, Lisboa e Santarém, sendo o do Porto o único dos três que mostra um acréscimo de aquisição de medicamentos veterinários de 2006 para 2007, tendo nos outros dois distritos existido uma ligeira diminuição de quantidades comercializadas.

É possível verificar que no ano de 2006 no distrito de Viseu adquiriu-se uma quantidade maior, mas pouco significativa, de medicamentos veterinários

comparativamente ao distrito de Braga, situação que foi invertida em 2007, com Braga a superar Viseu em quantidade de medicamentos veterinários adquiridos. Com cerca de metade da obtenção de medicamentos veterinários destes distritos, para 2006, segue-se Aveiro e Coimbra, onde também se aumentaram a aquisição de medicamentos veterinários em 2007.

Em Setúbal, Açores e Évora a obtenção de medicamentos veterinários diminuiu de 2006 para 2007, registando-se em Setúbal uma quebra de cerca de 50%. Beja, pelo contrário, apresenta um aumento para o triplo na aquisição de quantidades medicamentosas em 2007.

Com aquisições de medicamentos veterinários muito baixas destacam-se os distritos de Portalegre, Faro, Viana do Castelo, Bragança, Castelo Branco, Vila Real e por fim, com o menor número de quantidades adquiridas em ambos os anos, Guarda e Madeira.

Através da análise do gráfico da Figura 6.2 podemos então dividir o mapa distrital em dois grandes grupos: Leiria, Porto, Lisboa, Santarém, Viseu, Braga, Aveiro e Coimbra – onde há uma maior aquisição de quantidades medicamentosas veterinárias e Setúbal, Açores, Évora, Beja, Portalegre, Faro, Viana do Castelo, Bragança, Castelo Branco, Vila Real, Guarda e Madeira – com menor compra, em ambos os anos em estudo.

Passemos agora à análise a nível regional, através do gráfico da Figura 6.3, onde podemos visualizar as comercializações em 2006 e 2007 de medicamentos veterinários por região.

A divisão regional foi executada com base na divisão territorial do INE, para posterior comparação e análise com dados recolhidos por este Instituto. Assim, a região do Norte é considerada como sendo composta pelo distrito de Braga, Bragança, Porto, Viana do Castelo e Vila Real. A região do Centro é a mais extensa com Aveiro, Castelo Branco, Coimbra, Guarda, Leiria, Viseu e cerca de um terço do distrito de Santarém. O Alentejo incorpora Beja, Évora, Portalegre, Setúbal e os dois terços restantes de Santarém. A região do Algarve apenas é composta por Faro. Os restantes três distritos dão directamente origem às correspondentes regiões: Açores, Lisboa e Madeira.

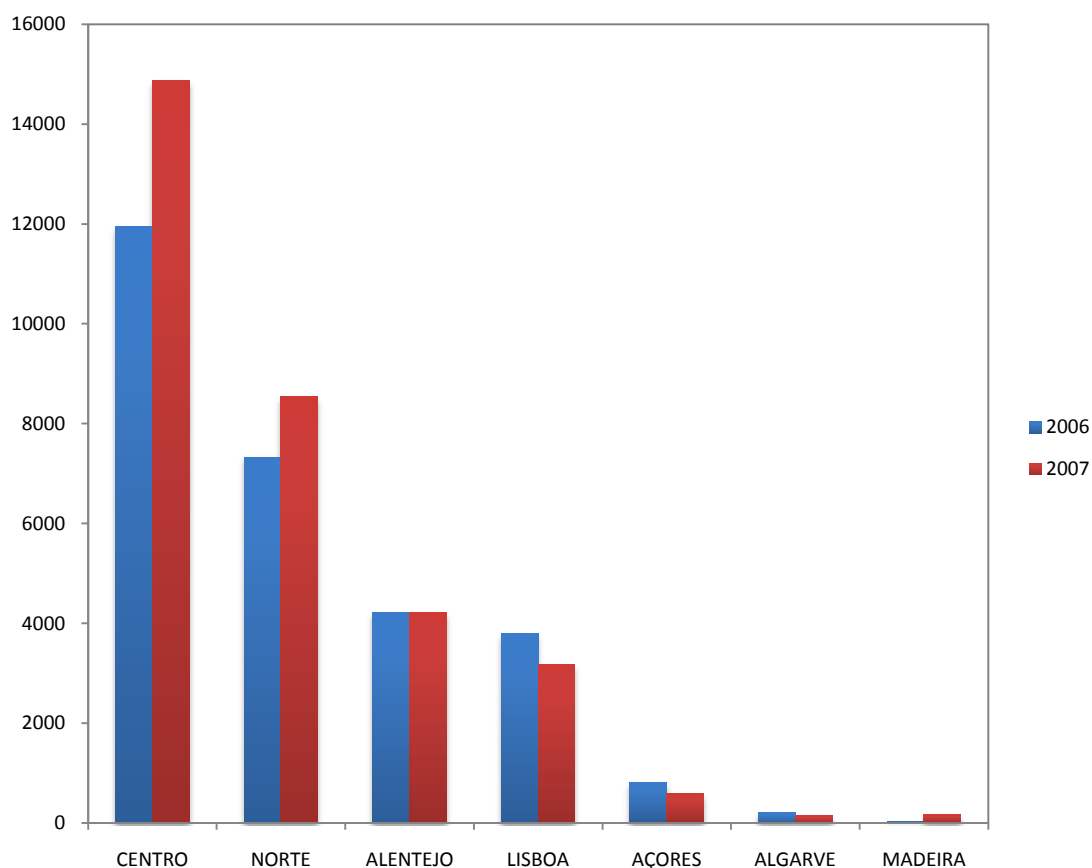


Figura 6.3 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por região nos anos de 2006 e 2007.

No gráfico da Figura 6.3 podemos observar que a região dominante a nível de aquisição de medicamentos veterinários é a do Centro, com quase o dobro de quantidade obtida em comparação com a região que ocupa a segunda posição, a do Norte. O valor adquirido aumenta consideravelmente no ano de 2007, para ambas as regiões. Estas regiões são as que albergam uma maior quantidade de distritos.

A região do Alentejo mantém o terceiro lugar no ranking regional de aquisição de quantidades medicamentosas, com vendas semelhantes para ambos os anos, enquanto Lisboa, que ocupa a quarta posição, reduz a suas aquisições em 2007.

As regiões dos Açores, Algarve e Madeira são as que apresentam menores valores de quantidades de medicamentos veterinários fornecidos, o que poderá ser justificado pela sua mais reduzida dimensão.

Verificamos que a distribuição é bastante semelhante nos dois anos considerados.

6.1.3 Medicamentos veterinários

Como já referimos anteriormente, é essencial para a execução deste trabalho uma classificação objectiva e prática para os fármacos.

De forma a apresentar os resultados sob uma perspectiva informativa e que permita a comparação de outros resultados já descritos, optámos por os apresentar sob duas formas de classificação, uma mais específica e outra mais geral.

Começamos então pela análise mais discriminante, que nos permitirá saber o padrão de consumo de medicamentos veterinários em Portugal, através do gráfico da Figura 6.4, onde estão representadas as quantidades de medicamentos veterinários comercializados por classes no ano de 2006.

Verifica-se que os medicamentos veterinários do tipo das *tetraciclínas* são os comercializados em maior quantidade nesse ano, seguidos dos *macrólidos* e das *penicilinas de largo espectro*. Com quase metade da quantidade fornecida, relativamente às *tetraciclínas*, surgem os medicamentos do tipo das *sulfonamidas*. Seguem-se os *outros antibacterianos*, *fluoroquinolonas*, *polimixinas*, *estreptomicinas*, *outros aminoglicosídeos* e *penicilinas*, com um menor número de quantidades de medicamentos veterinários cedidos, mas ainda significativos.

Por fim podemos dividir as restantes classes em dois grupos: *trimetoprim e derivados*, *penicilinas sensíveis a beta-lactamases*, *pleuromutilinas*, *antiparasitários*, *anfenicóis*, *cefalosporinas de primeira geração*, *lincosamidas*, *outras quinolonas* e *penicilinas resistentes a beta-lactamases*, que apresentam valores baixos e pouco significativos e *cefalosporinas de terceira geração*, *associações de penicilinas com inibidores de beta-lactamases*, *antifúngicos*, *derivados imidazólicos*, *anti-inflamatórios*, *cefalosporinas de quarta geração*, *derivados nitrofurânicos*, *antibacterianos esteróides*, *anestésicos locais*, *cefalosporinas de segunda geração* e *anti-hemorroidários*, com valores residuais insignificantes.

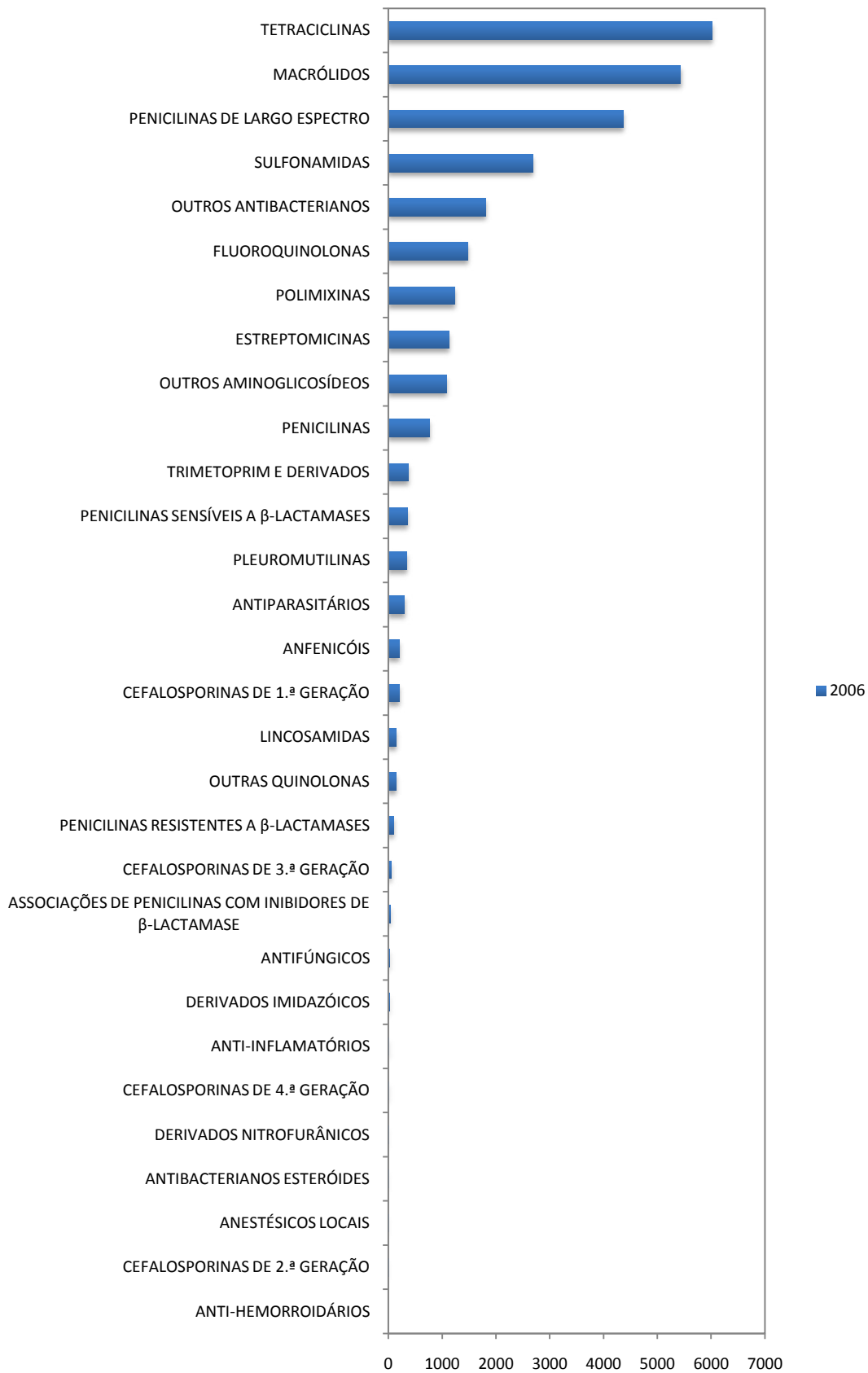


Figura 6.4 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por classes no ano de 2006.

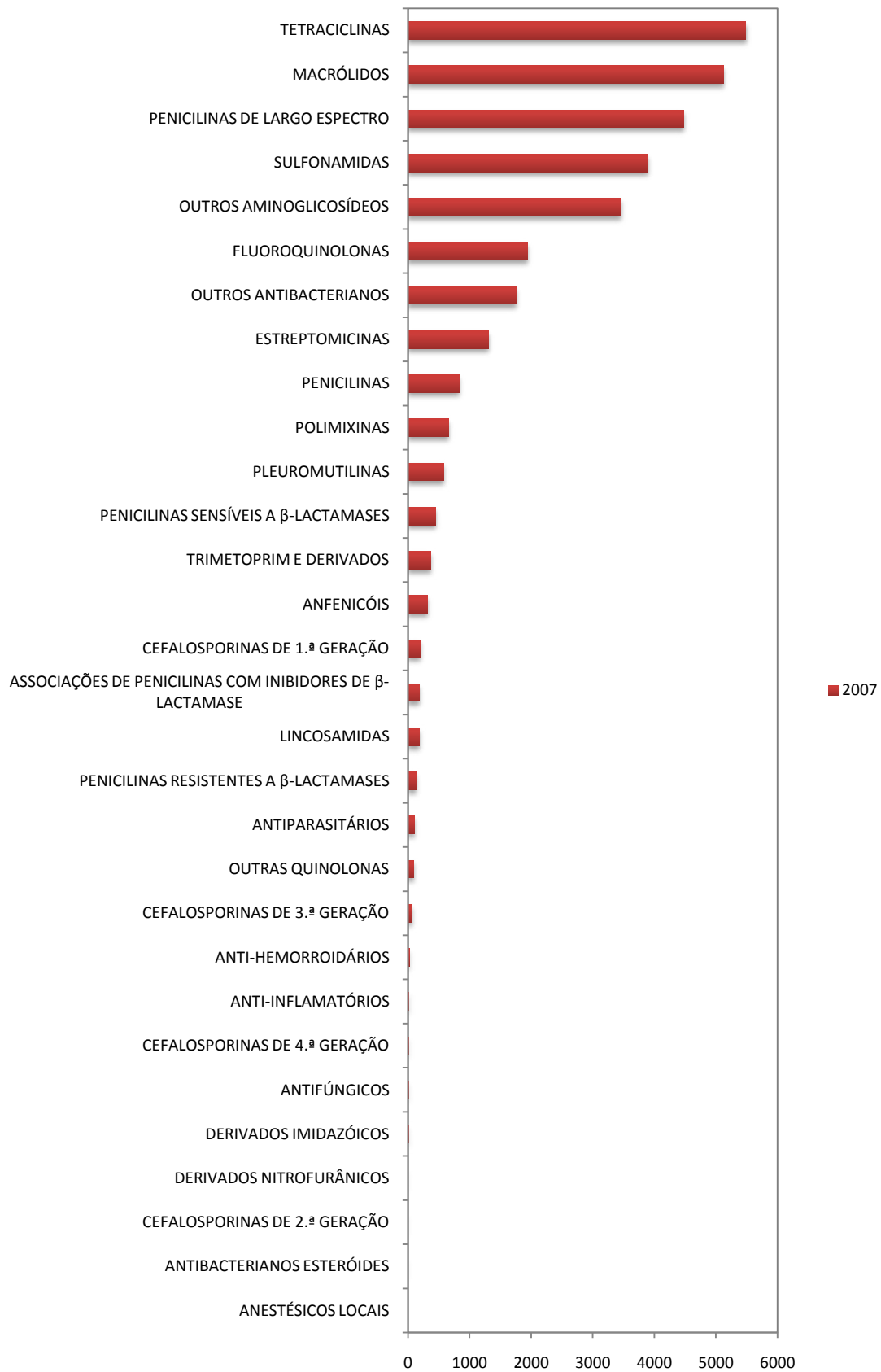


Figura 6.5 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por classes no ano de 2007.

No gráfico da Figura 6.5 correspondente ao ano de 2007 não existem grandes modificações.

Continua a existir um grupo de classes dominantes, composto pelas *tetraciclínas*, *macrólidos*, *penicilinas de largo espectro* e *sulfonamidas*. As três primeiras exibem um decréscimo na quantidade cedida, enquanto que os medicamentos veterinários do tipo das *sulfonamidas* vêm a sua procura aumentar significativamente. Um segundo grupo, composto por *outros antibacterianos*, *fluoroquinolonas*, *polimixinas*, *estreptomicinas*, *outros aminoglicosídeos*, *penicilinas*, *trimetoprim e derivados*, *penicilinas sensíveis a beta-lactamases* e *pleuromutilinas*, apresenta ligeiras flutuações entre as classes que o compõem. De salientar, no entanto, a subida vertiginosa da quantidade medicamentosa do tipo *outros aminoglicosídeos* para cerca do quádruplo, em comparação com 2006. As restantes classes mantêm-se com uma comercialização reduzida.

Passemos agora para a análise do gráfico da Figura 6.6, onde apresentamos as quantidades medicamentosas comercializadas através de uma classificação menos discriminante, essencial para efectuarmos comparações aos mais diversos níveis.

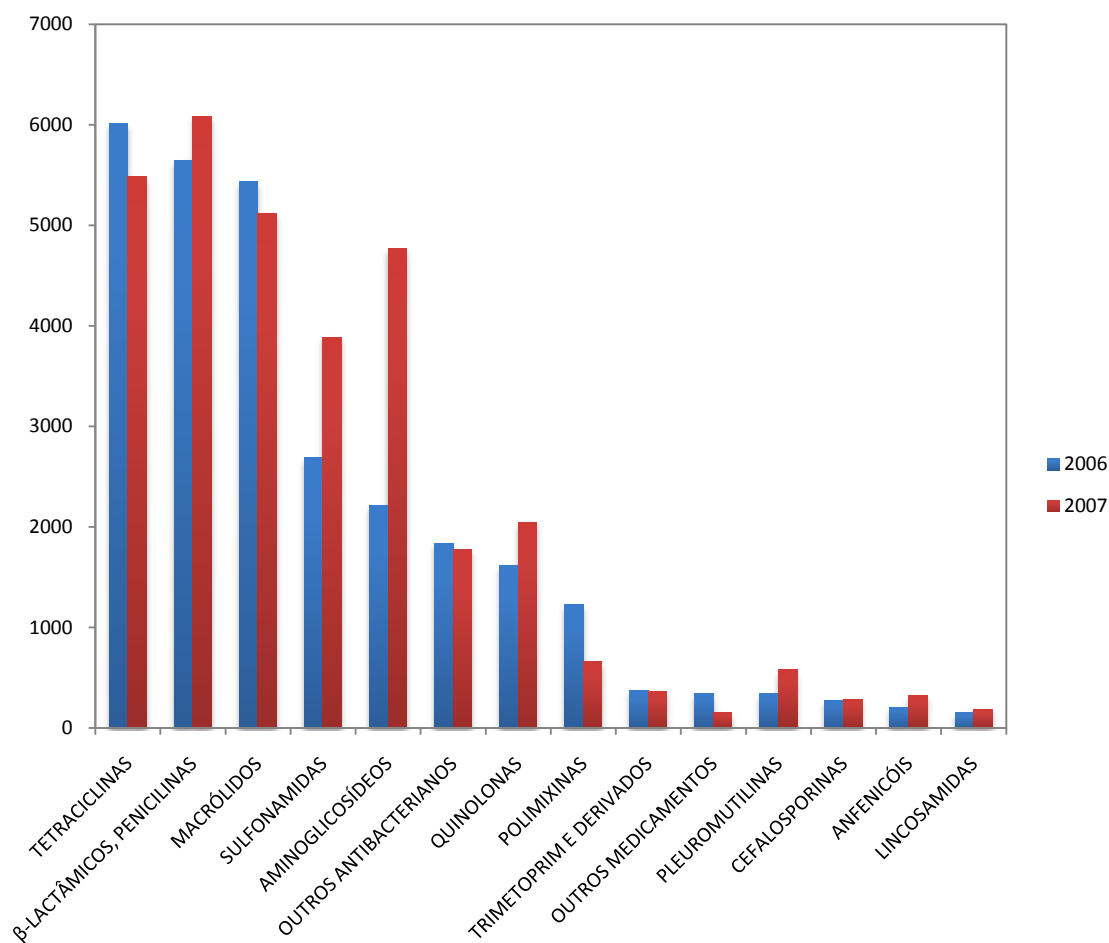


Figura 6.6 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por classes nos anos de 2006 e 2007 (com uma classificação agora a um 3.º e 4.º nível).

No ano de 2006 temos três classes dominantes com mais de 5000 kg de princípio activo comercializado: *tetraciclina*s, *beta-lactâmicos* e *penicilinas* e *macrólidos*. Com cerca de metade dessa quantidade comercializada encontram-se as *sulfonamidas*, seguidas pelos *aminoglicosídeos*, *outros antibacterianos*, *quinolonas* e *polimixinas*, com comercializações entre os 2250 e os 1000 kg de princípio activo. Com quantidades cedidas abaixo dos 400 kg de princípio activo estão os medicamentos veterinários da classe de *trimetoprim e derivados*, *outros medicamentos*, *pleuromutilinas*, *cefalosporinas*, *anfenicóis* e *lincosamidas*.

Em comparação com o ano de 2007 visualizam-se algumas diferenças. A quantidade de *beta-lactâmicos* e *penicilinas* comercializadas aumenta e a de *tetraciclina*s diminui, levando a uma troca de primeiro e segundo lugar do gráfico. Já a classe *macrólidos* mantém-se em terceiro, registando no entanto uma ligeira diminuição de procura. Os *aminoglicosídeos* apresentam a subida já assinalada, na ordem dos 2250 kg, para a quantidade de medicamentos cedidas, assim como a classe *sulfonamidas*, que

também apresenta um aumento de comercialização significativo, apesar de não tão elevado. Com aproximadamente metade da quantidade comercializada das classes anteriores surgem as *quinolonas* e os *outros antibacterianos*. As classes *polimixinas*, *pleuromutilinas*, *trimetoprim e derivados*, *anfenicóis*, *cefalosporinas*, *lincosamidas* e *outros medicamentos* estão abaixo dos 1000 kg de princípio activo comercializado.

Enquanto que em 2006 apenas tínhamos três classes que se destacavam a nível comercial, em 2007 esse número ascende para cinco.

6.2 Análise quimiométrica

Passemos agora a uma análise mais detalhada dos dados recorrendo a métodos quimiométricos clássicos, como a análise de agrupamento hierárquico (HCA), que fornece um meio visual para estimar as relações entre os dados, e a análise de componentes principais (PCA) que além de fornecer uma visão global de um conjunto de dados permite seleccionar o conjunto de variáveis mais relevantes para a descrição do sistema em estudo.

Tal como no caso anterior, são consideradas duas situações: comercializações a nível distrital e a nível regional. Especificamente, são consideradas as comercializações em bruto e a fracção das mesmas, por distrito e por região.

A nossa opção foi auto-normalizar cada objecto, que corresponde a um distrito ou região específica. O número de aquisições por distrito/região para cada classe de medicamento veterinário dividido pelo número total de aquisições para cada distrito/região respectivamente. Como tal, cada distrito/região é descrito por um conjunto de variáveis que são a fracção de ocorrências para cada classe de medicamento veterinário.

Foi usada a distância euclidiana para representar a semelhança entre os distritos e a ligação *Ward* como método padrão. O mesmo procedimento foi usado no tratamento dos dados relativos às regiões.

6.2.1 Distritos

6.2.1.1 Valores de comercialização em bruto

Na Figura 6.7 encontra-se representado o dendrograma construído com base na informação original de quantidades de medicamentos veterinários por classes existentes para os vinte distritos, no ano de 2006.

Foi usada uma distância de corte de $d \sim 1600$ para a formação de grupos. Foram assim estabelecidos quatro grupos, representados na Figura 6.7 por diferentes cores.

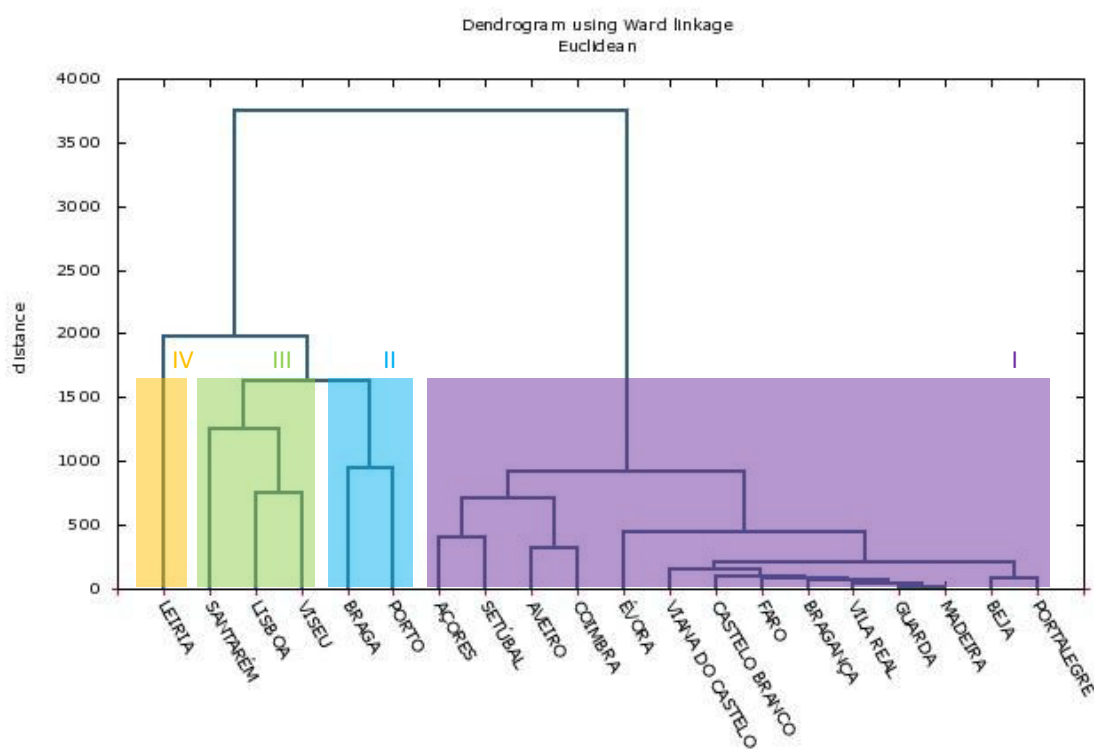


Figura 6.7 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente aos valores em bruto de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2006, organizado por distritos. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

Verificamos que no grupo I, de maior dimensão, os distritos que apresentam maior semelhança são os distritos de Guarda e Madeira seguidos de Vila Real, Bragança, Faro, Castelo Branco Viana do Castelo, Beja, Portalegre, Évora, Aveiro, Coimbra, Açores e Setúbal. É um grupo bastante heterogêneo, onde estão representadas todas as regiões excepto a de Lisboa. O grupo II, é composto pelos distritos de Braga e Porto, ambos da região Norte de Portugal.

Santarém, Lisboa e Viseu constituem o grupo III. O distrito de Leiria encontra-se isolado dos restantes dado que apresenta maior quantidade de medicamentos veterinários adquiridos (mais detalhes na Figura 6.2).

Prossigamos para a análise dos resultados presentes no dendrograma da Figura 6.8, referente a 2007, onde foi aplicada a distância de corte de $d \sim 1400$ para estimar a composição dos diferentes grupos.

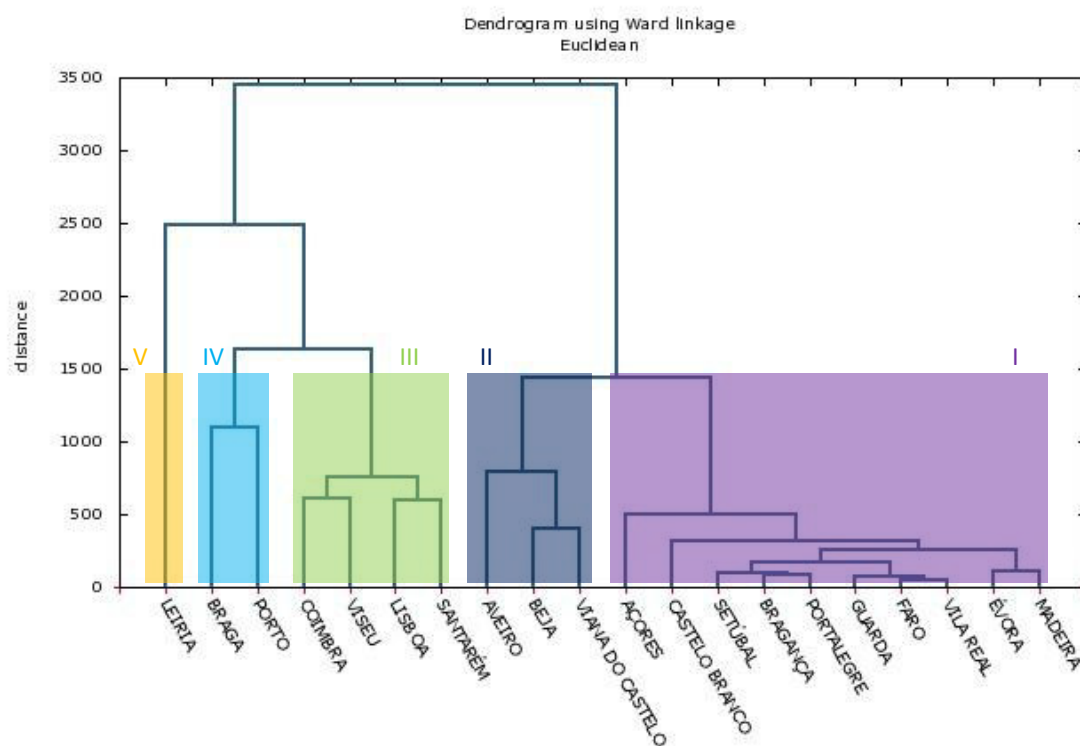


Figura 6.8 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente aos valores em bruto de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2007, organizado por distritos. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

Nesta actualização a estrutura altera-se ligeiramente. Os distritos de Aveiro, Viana do Castelo e Beja separam-se dos restantes distritos com os quais em 2006 formavam o grupo I (Figura 6.7), constituindo em 2007 o grupo II e I. Este resultado deve-se possivelmente ao facto de terem aumentado significativamente a aquisição de medicamentos veterinários em 2007, ou ter sido diferentemente contabilizada essa aquisição. O mesmo aconteceu com o distrito de Coimbra, que devido a este aumento de comercialização se junta ao grupo III de Lisboa, Viseu e Santarém, que tiveram uma quebra a nível de aquisições de 2006 para 2007.

O distrito de Braga e o distrito do Porto constituem o grupo IV. Leiria mantém-se o distrito com menor semelhança com os restantes.

6.2.1.2 Perfis de comercialização

Considerando os perfis de comercialização, em que cada classe surge sob a forma de fracção sobre o total e não como um valor absoluto, fazemos agora um estudo mais detalhado recorrendo à análise de agrupamentos hierárquica e também à análise de componentes principais.

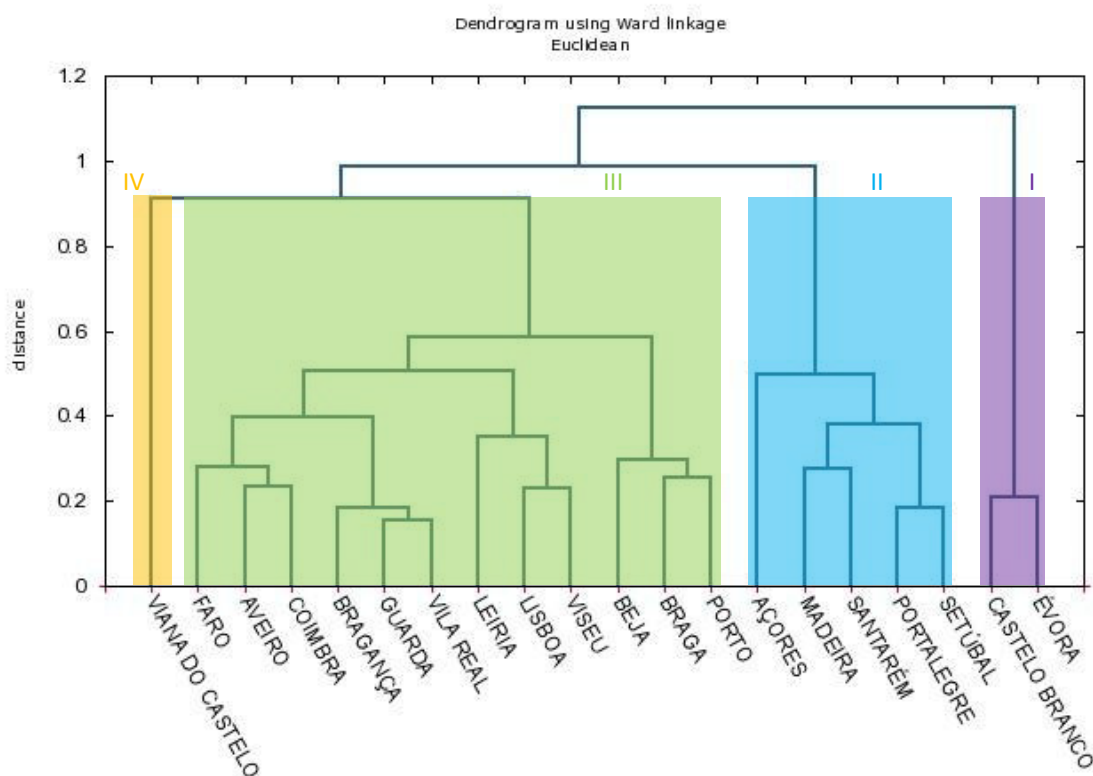


Figura 6.9 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente ao perfil de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2006, organizado por distritos. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

No dendrograma da Figura 6.9 foi aplicada a distância de corte de $d \sim 0.9$, levando à formação de quatro grupos.

O grupo I é composto pelo distrito de Évora e pelo distrito de Castelo Branco. São dois distritos relativamente próximos geograficamente, apenas separados pelo distrito de Portalegre, e são ambos distritos fronteiriços, da zona interior e da zona do Vale do Tejo. Os arquipélagos da Madeira e dos Açores juntamente com os distritos de Santarém, Portalegre e Setúbal formam o grupo II. De notar que os três distritos são vizinhos. O grupo mais extenso é o III, formado por distritos do Norte a Sul do país: Porto, Braga, Beja,

Viseu, Lisboa, Leiria, Vila Real, Braga, Bragança, Coimbra, Aveiro e Faro. Por fim temos o distrito de Viana do Castelo (grupo IV). Este distrito tem várias características específicas, não só faz fronteira com Espanha como também é banhado pelo oceano Atlântico, e é o distrito mais a norte de Portugal.

Para o ano de 2007 a diferença é notória. Os grupos formados encontram-se no dendrograma da Figura 6.10 (a uma distância $d \sim 0.9$).

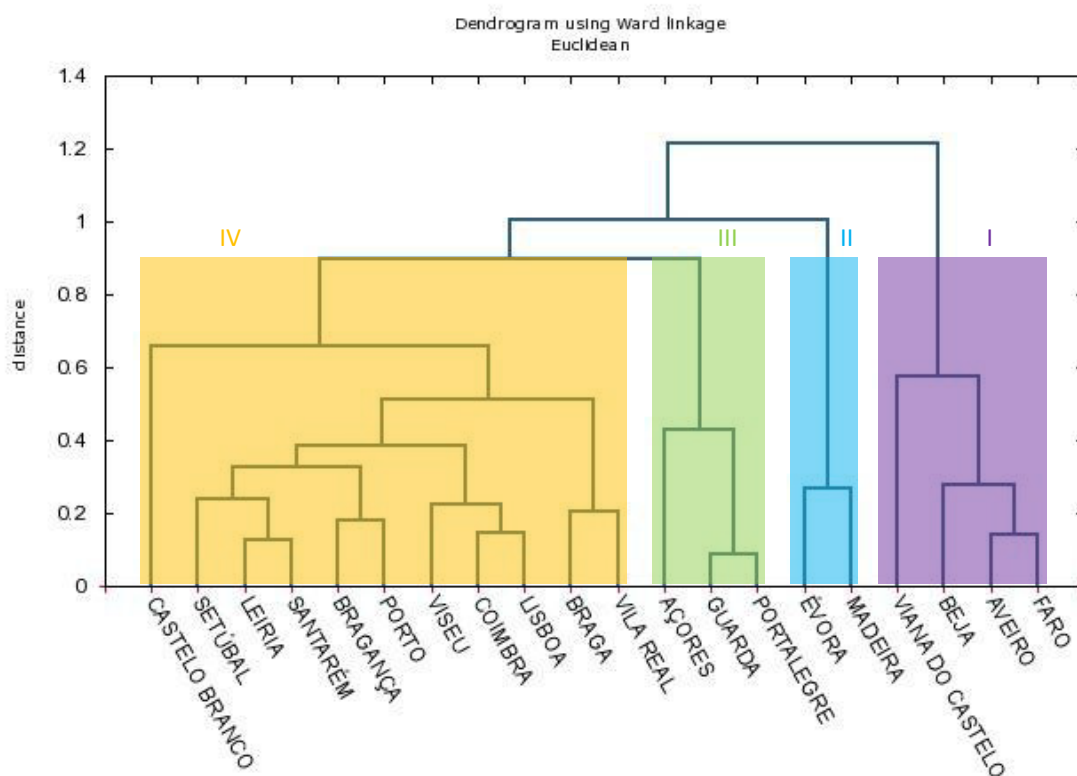


Figura 6.10 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente ao perfil de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2007, organizado por distritos. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

Este dendrograma revela-se de análise menos trivial.

O grupo I é formado pelos distritos de Faro, Aveiro, Beja e Viana do Castelo. O grupo II engloba o distrito da Madeira e o distrito de Évora. No grupo III estão os distritos de Portalegre, Guarda e Açores, e no grupo IV estão os restantes distritos, tornando-o o mais extenso de todos.

Correlação

Depois de estabelecermos o número de grupos, foi aplicada directamente a análise de componentes principais, tendo em conta duas abordagens, correlação e covariância, a fim de revelar a relação entre os distritos e os tipos de classes dentro e entre estes quatro grupos.

Consideremos em primeiro lugar a abordagem da correlação. Esta abordagem fornece uma visão geral da relação e interdependência das classes de medicamentos veterinários em estudo. Na Tabela 6.1 encontram-se resumidos os resultados relativos à análise do PCA para as seis componentes principais, tendo em conta a correlação, para os dois anos em estudo.

Tabela 6.1 – Resultados do PCA para as seis primeiras componentes principais, para a correlação, para os anos de 2006 e 2007.

2006			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	3.10	22.3	22.3
PC ₂	2.10	14.7	37.1
PC ₃	1.80	12.8	49.9
PC ₄	1.36	9.74	59.6
PC ₅	1.29	9.23	68.9
PC ₆	1.06	7.59	76.5

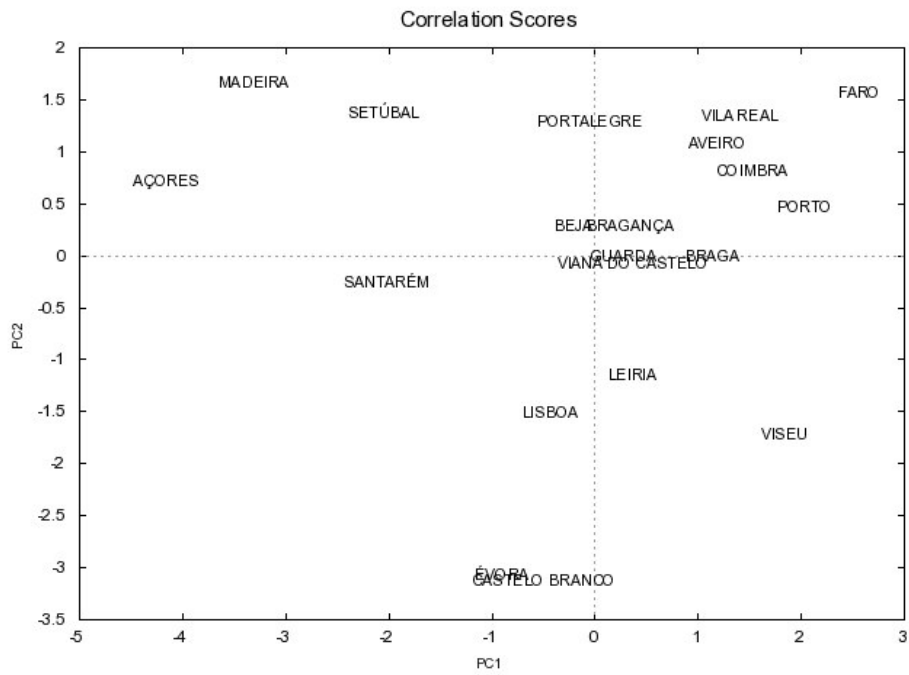
2007			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	3.40	24.3	24.3
PC ₂	2.28	16.3	40.5
PC ₃	2.06	14.7	55.3
PC ₄	1.55	11.1	66.4
PC ₅	1.17	8.38	74.7
PC ₆	1.12	7.97	82.7

Para o ano de 2006 os seis primeiros valores próprios representam apenas 76.5% da variabilidade dos dados (critério do $\lambda > 1$). Isto significa que uma representação gráfica

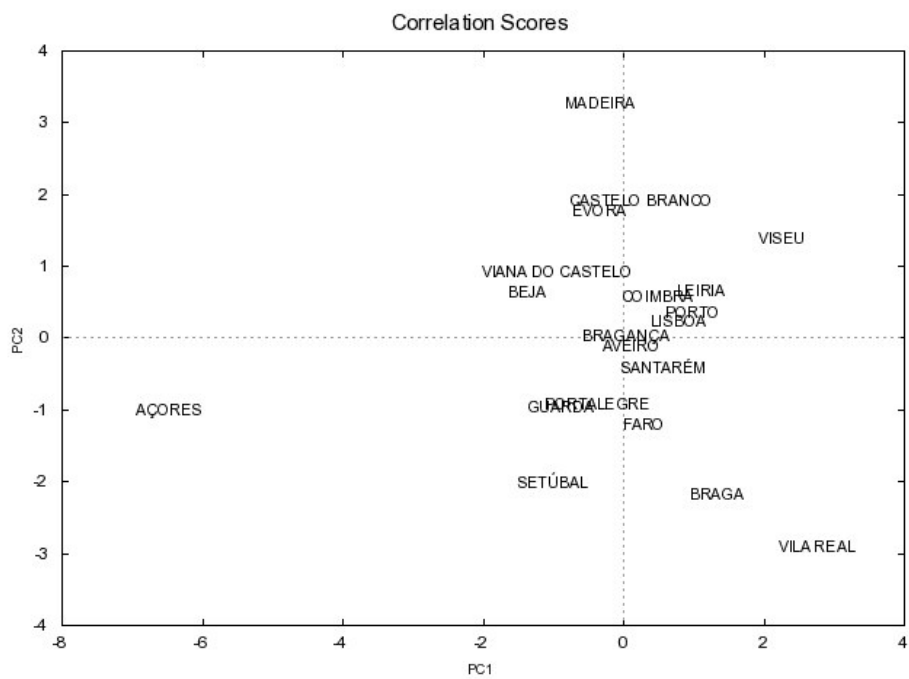
baseada nas duas e três primeiras componentes principais não reflecte de modo significativo a estrutura dos dados.

Para o ano de 2007 também são necessárias seis componentes para contabilizar aproximadamente a mesma informação. A primeira componente explica apenas 24.3% da variabilidade dos dados. Note-se, como critério adicional, que o número de valores próprios superior a 1 é seis para ambos os anos.

Como resultado preliminar do PCA, a representação dos *scores* no caso da correlação, na Figura 6.11, é directamente concordante com os resultados obtidos através do HCA.



(a)



(b)

Figura 6.11 – Representação dos distritos no novo sistema de eixos PC₁ vs PC₂, tendo em conta a matriz de correlação, para o ano de 2006 (a) com 37.1% de recuperação de informação inicial e para o ano de 2007 (b) com 40.5%. O conjunto de dados contém 20 distritos e 14 tipos de classes de medicamentos veterinários diferentes.

A Tabela 6.2 descreve o impacto de cada variável original na descrição da variabilidade dos dados considerando as duas primeiras componentes principais, com base na matriz de correlação, para o ano de 2006 e para o ano de 2007.

O critério para a seleção das contribuições mais significativas é baseado na comparação com o valor médio esperado. Sabendo que, uma componente principal constitui uma base vectorial ortonormada, para um caso m dimensional esperamos um valor médio de $1/\sqrt{m}$.

Tabela 6.2 - Impacto das variáveis originais nas duas primeiras componentes principais (para a correlação), para os anos de 2006 e 2007.

	2006		2007	
	PC ₁	PC ₂	PC ₁	PC ₂
<i>Aminoglicosídeos</i>	0.169	0.122	-0.037	0.009
<i>Anfencóis</i>	-0.208	0.260	0.073	-0.352
<i>Beta-lactâmicos, penicilinas</i>	0.340	-0.130	0.376	-0.309
<i>Cefalosporinas</i>	0.320	0.375	0.076	-0.375
<i>Lincosamidas</i>	0.322	0.271	0.328	-0.332
<i>Macrólidos</i>	-0.010	-0.637	0.091	0.451
<i>Outros antibacterianos</i>	0.154	0.042	0.216	-0.329
<i>Outros medicamentos</i>	-0.274	0.113	-0.459	-0.128
<i>Pleuromutilinas</i>	0.136	0.172	0.150	0.053
<i>Polimixinas</i>	-0.341	0.234	-0.387	-0.229
<i>Quinolonas</i>	-0.005	-0.066	0.292	-0.030
<i>Sulfonamidas</i>	0.336	0.092	0.139	0.250
<i>Tetraciclina</i> s	-0.344	0.391	-0.388	-0.248
<i>Trimetoprim e derivados</i>	0.376	0.128	0.214	0.150

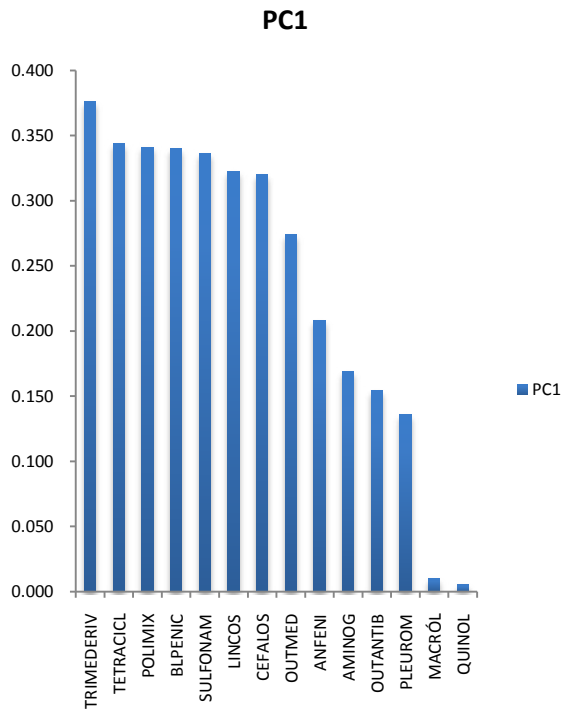
Para o ano de 2006 a primeira componente retém essencialmente informações das variáveis *beta-lactâmicos e penicilinas, cefalosporinas, lincosamidas, outros medicamentos, polimixinas, sulfonamidas, tetraciclina*s e *trimetoprim e derivados*. Para o grupo de variáveis a maior inter-relação ocorre entre as variáveis *sulfonamidas - trimetoprim e derivados* (0.731). A segunda componente retém essencialmente informações sobre as variáveis *cefalosporinas, lincosamidas, macrólidos e tetraciclina*s, sendo a maior correlação entre as variáveis *macrólidos - tetraciclina*s (0.490).

No ano de 2007 as maiores contribuições para o primeiro componente correspondem às variáveis *beta-lactâmicos e penicilinas, lincosamidas, outros*

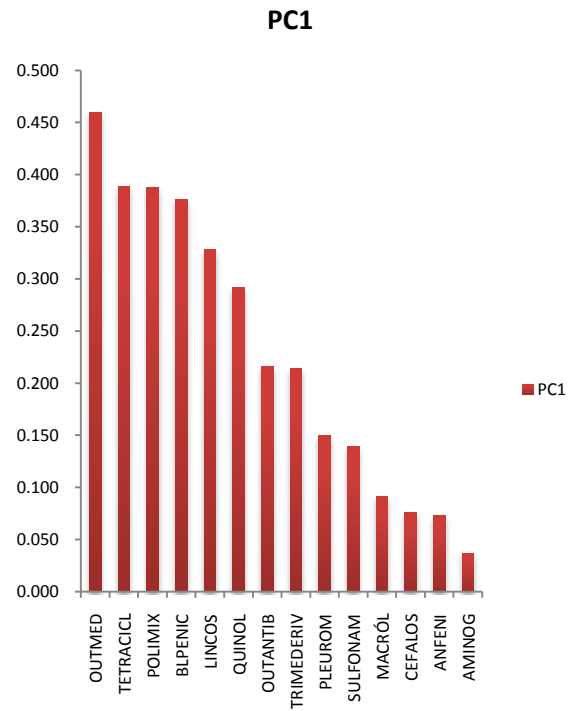
medicamentos, polimixinas, quinolonas e tetraciclinas. Estas variáveis são em alguns casos auto-correlacionadas, tais como, *lincosamidas – outros antibacterianos* (0.837), *outros medicamentos – polimixinas* (0.781), *beta-lactâmicos e penicilinas – quinolonas* (0.724), *outros medicamentos – tetraciclinas* (0.680) e *polimixinas – tetraciclinas* (0.554). A segunda componente está mais relacionada com as variáveis *anfencóis, beta-lactâmicos e penicilinas, cefalosporinas, lincosamidas, macrólidos e outros antibacterianos*, estando as variáveis *lincosamidas e outros antibacterianos* mais inter-correlacionadas (0.837).

Observando as contribuições (*loadings*) de cada variável, na Tabela 6.2, para o ano de 2006, concluímos que, para a primeira componente principal, a variável *trimetoprim e derivados* é a mais importante das restantes classes de medicamentos veterinários seleccionadas, e para a segunda componente principal é a classe *macrólidos* (*loadings* de 0.376 e 0.637 para a primeira e segunda componente principal, respectivamente). Tendo em conta o ano de 2007, para a segunda componente principal, a classe *macrólidos* mantém-se como a mais importante (*loading* de 0.451). Com uma contribuição de 0.459 a variável *outros medicamentos* é a mais discriminante para a primeira componente.

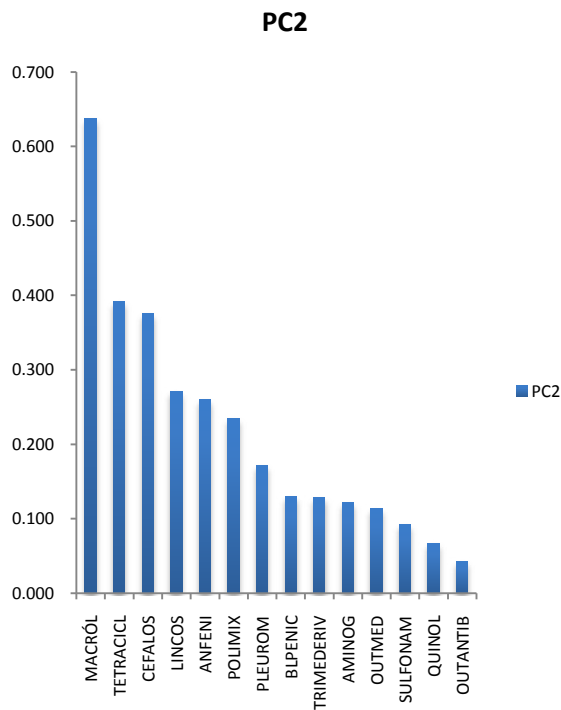
Na Figura 6.12 estão representados sob a forma de barras as contribuições de cada classe de medicamento veterinário para cada uma das componentes (PC₁ e PC₂), para ambos os anos considerados.



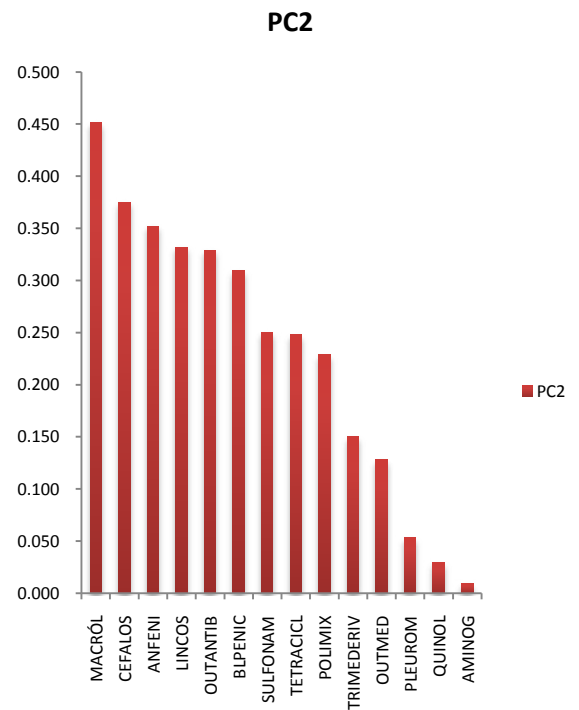
(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 6.12 – Impacto de cada classe de medicamento veterinário nas duas primeiras componentes principais para o ano de 2006, (a) e (c), e para o ano de 2007, (b) e (d), com base na matriz de correlação.

Covariância

Na Tabela 6.3 encontram-se resumidos os resultados relativos à análise do PCA para as seis componentes principais, tendo em conta a covariância, para os dois anos em estudo.

Tabela 6.3 – Resultados do PCA para as seis primeiras componentes principais, para a covariância, para os anos de 2006 e 2007.

2006			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	0.05	39.9	39.9
PC ₂	0.03	26.6	66.0
PC ₃	0.02	12.6	79.1
PC ₄	0.01	6.96	86.0
PC ₅	0.01	5.44	91.5
PC ₆	0.00	3.47	95.0

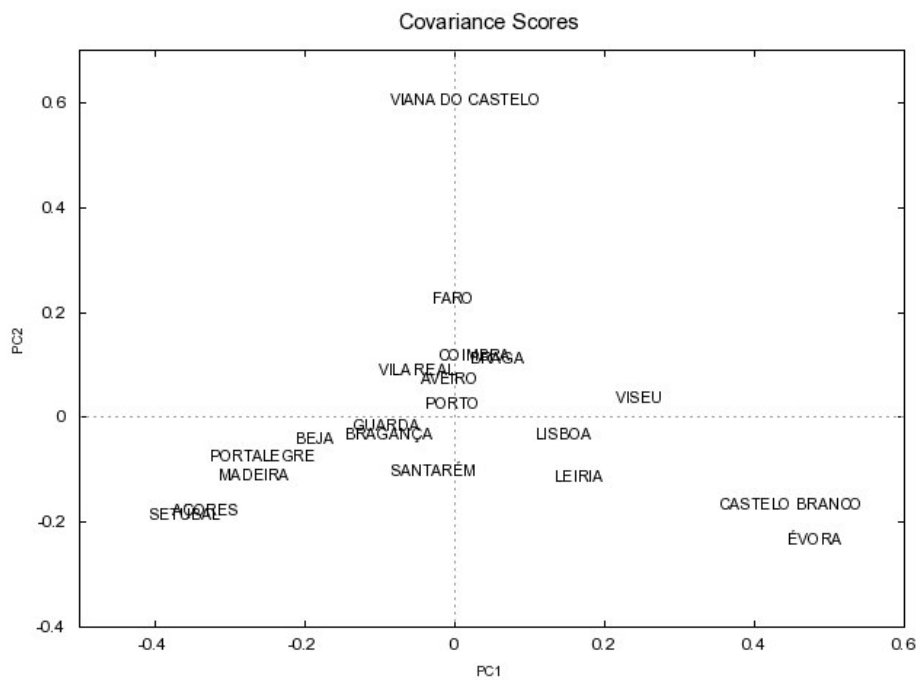
2007			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	0.05	40.3	40.3
PC ₂	0.04	30.0	70.3
PC ₃	0.02	14.9	85.2
PC ₄	0.01	8.50	93.7
PC ₅	0.01	3.86	97.6
PC ₆	0.00	1.44	99.0

Considerando o ano de 2006, podemos verificar que são necessárias quatro componentes para recuperar mais de 80% da informação inicial. As duas primeiras componentes principais permitem uma descrição de 39.9% e 66.5% respectivamente.

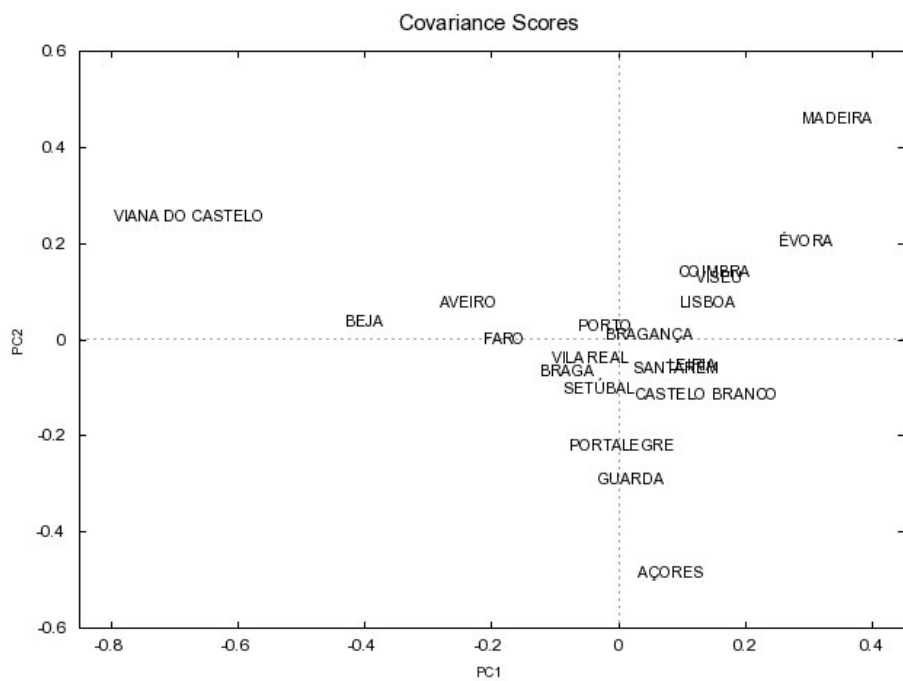
Para o ano de 2007, é possível observar que as primeiras três componentes principais conseguem recuperar cerca de 85.2% da variabilidade dos dados. Isto significa

que uma representação gráfica baseada nestas três componentes é claramente informativa.

Considerando os resultados relativos à covariância, representados na Figura 6.13, podemos observar as posições relativas dos distritos ao longo das duas primeiras componentes principais. Concluímos que existe uma concordância com os agrupamentos efectuados nos dendrogramas das Figuras 6.9 e 6.10.



(a)



(b)

Figura 6.13 – Representação dos distritos no novo sistema de eixos PC₁ vs PC₂, tendo em conta a matriz de covariância, para o ano de 2006 (a) com 66.5% de recuperação de informação inicial e para o ano de 2007 (b) com 70.3%. O conjunto de dados contém 20 distritos e 14 tipos de classes de medicamentos veterinários diferentes.

A fim de recuperar algumas informações relevantes para as variáveis mais discriminantes, a Tabela 6.4 apresenta o impacto (*loadings*) de cada variável nas duas primeiras componentes principais, com base na matriz de covariância, para os anos de 2006 e 2007.

À semelhança da matriz de correlação, o critério para a selecção das contribuições mais significativas é baseado na comparação com o valor médio esperado (0.267).

Tabela 6.4 - Impacto das variáveis originais nas duas primeiras componentes principais (para a covariância), para os anos de 2006 e 2007.

	2006		2007	
	PC ₁	PC ₂	PC ₁	PC ₂
<i>Aminoglicosídeos</i>	-0.009	0.773	-0.829	0.340
<i>Anfenicóis</i>	-0.041	-0.017	-0.006	-0.008
<i>Beta-lactâmicos, penicilinas</i>	0.158	0.136	0.033	-0.026
<i>Cefalosporinas</i>	-0.009	0.016	-0.005	-0.026
<i>Lincosamidas</i>	-0.001	0.008	-0.002	0.001
<i>Macrólidos</i>	0.727	-0.423	0.532	0.654
<i>Outros antibacterianos</i>	-0.022	0.056	-0.036	-0.024
<i>Outros medicamentos</i>	-0.123	-0.075	0.003	-0.106
<i>Pleuromutilinas</i>	-0.005	0.029	0.017	0.015
<i>Polimixinas</i>	-0.111	-0.087	0.013	-0.120
<i>Quinolonas</i>	0.032	-0.053	0.059	-0.014
<i>Sulfonamidas</i>	0.041	0.045	0.123	-0.040
<i>Tetraciclinas</i>	-0.643	-0.427	0.090	-0.654
<i>Trimetoprim e derivados</i>	0.005	0.019	0.009	0.008

Verifica-se que a primeira componente retém essencialmente informações das variáveis *macrólidos* e *tetraciclinas*, para o ano de 2006, e *aminoglicosídeos* e *macrólidos*, para o ano de 2007. No caso de 2006, as variáveis *macrólidos* e *tetraciclinas* apresentam uma elevada interdependência, sendo as que apresentam maior auto-relação. A segunda componente retém essencialmente informações sobre as variáveis *aminoglicosídeos*, *macrólidos* e *tetraciclinas*, para ambos os anos.

Observando as contribuições de cada variável, na Tabela 6.2, concluímos que, para a primeira componente principal, a variável *macrólidos* é a mais importante das restantes classes de medicamentos veterinários seleccionadas para o ano de 2006, e a classe *aminoglicosídeos* é a mais importante para o ano de 2007. Para a segunda componente

principal a classe *aminoglicosídeos* é a mais discriminante para o ano de 2006, e as classes *macrólidos* e *tetraciclinas*, ambas com *loadings* de 0.654, são as variáveis mais importantes para o ano de 2007.

Na Figura 6.14 estão representados sob a forma de barras as contribuições de cada classe de medicamento veterinário para cada uma das componentes (PC_1 e PC_2), para ambos os anos considerados.

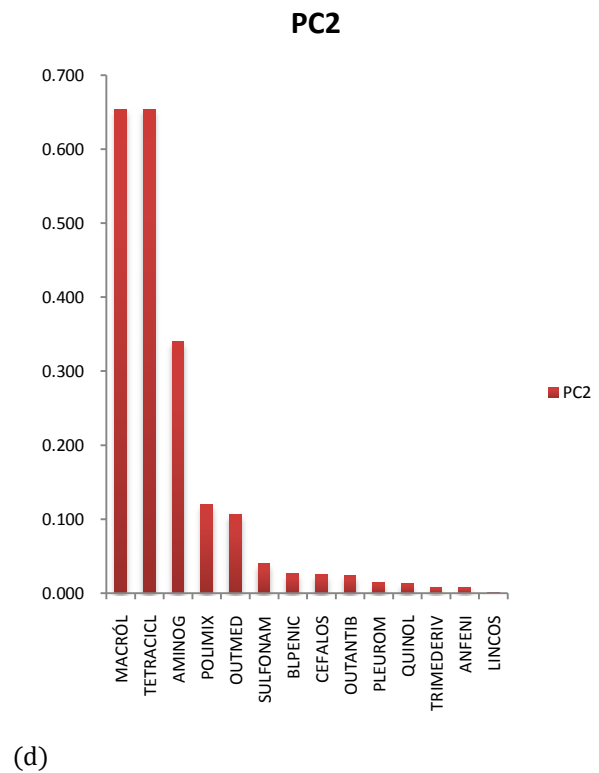
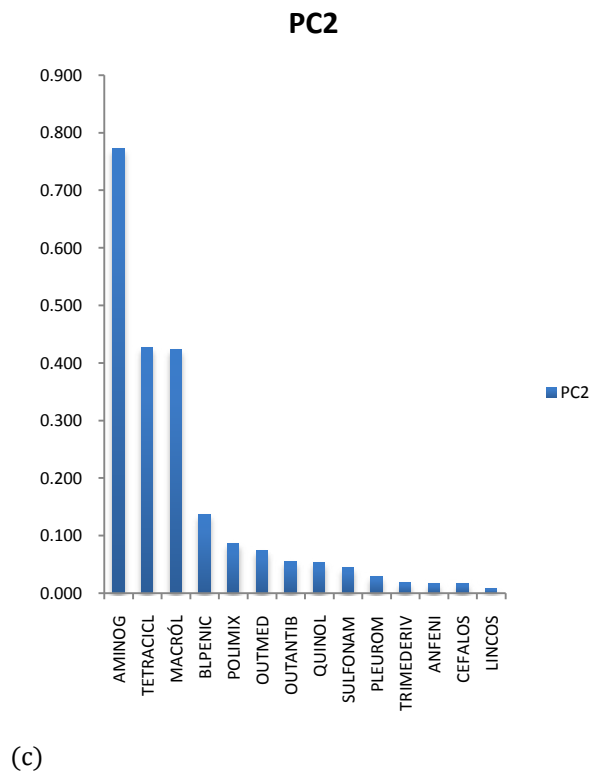
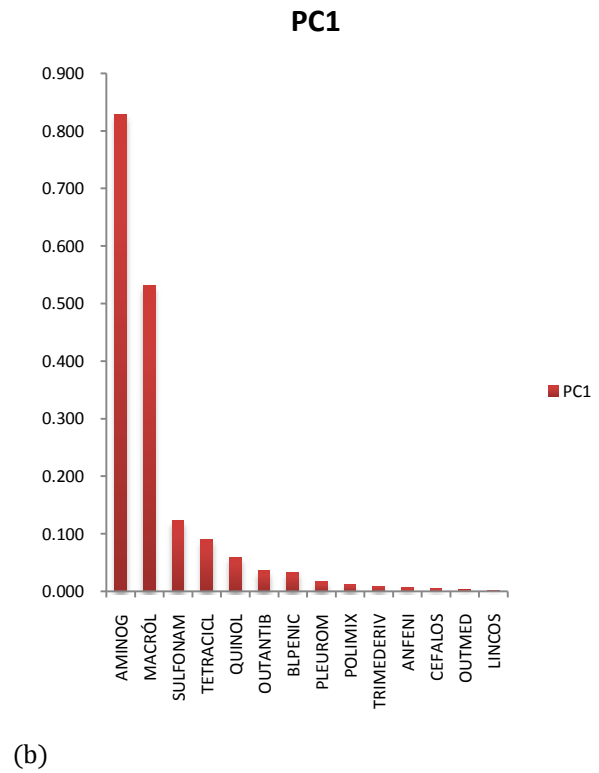
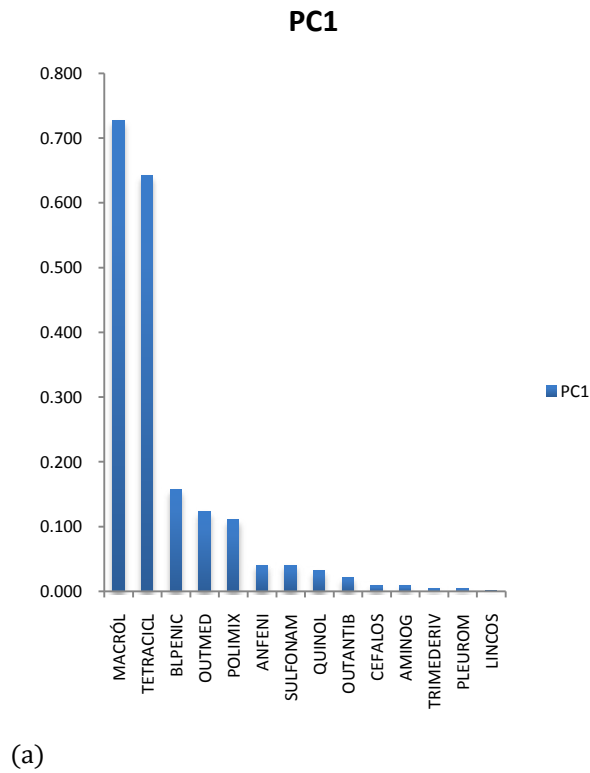
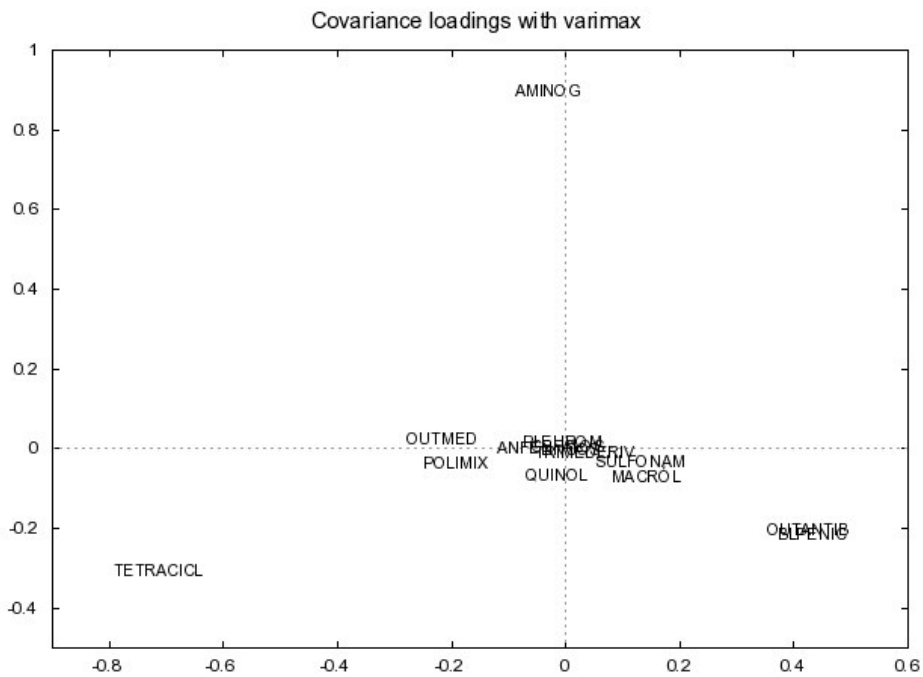
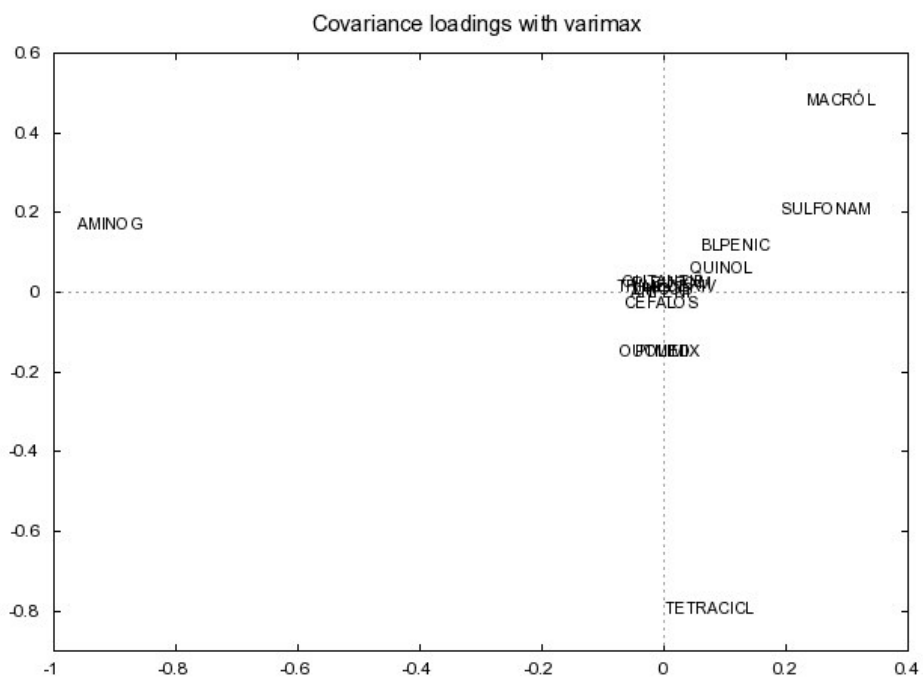


Figura 6.14 – Impacto de cada classe de medicamento veterinário nas duas primeiras componentes principais para o ano de 2006, (a) e (c), e para o ano de 2007, (b) e (d), com base na matriz de covariância.

A relevância das variáveis (classes) nas duas primeiras componentes principais, após rotação varimax, encontra-se representada na Figura 6.15.



(a)



(b)

Figura 6.15 – Representação das *loadings* no novo sistema de eixos PC₁ vs PC₂, tendo em conta a matriz de covariância, para o ano de 2006 (a) com 66.5% de recuperação de informação inicial e para o ano de 2007 (b) com 70.3%, após rotação varimax.

Pela análise da Figura 6.15 podemos verificar que, para o ano de 2006, existem quatro classes mais relevantes, *tetraciclínas*, *aminoglicosídeos* e *outros antibacterianos* e *beta-lactâmicos* e *penicilinas*. Note-se a associação aos dois eixos ortonormados que sugere, por exemplo, factores diferentes associados aos *aminoglicosídeos* e *tetraciclínas*.

No ano de 2007 há mais uma classe que influencia a posição relativa dos distritos, tendo em conta o perfil da quantidade de medicamentos veterinários comercializados, a classe *macrólidos*. As classes *outros antibacterianos* e *beta-lactâmicos* e *penicilinas* perdem o seu impacto na distribuição dos distritos, juntando-se ao grupo central de menor impacto. Note-se, novamente, o posicionamento das classes *aminoglicosídeos* e *tetraciclínas*.

As classes mais relevantes para ambos os anos são também as que correspondem às classes de maior comercialização.

6.2.2 Regiões

Nesta fase vamos avançar para a análise dos dados a nível regional. Seguindo o esquema proposto na análise por distritos, efectuou-se, em primeiro lugar, a análise de agrupamento hierárquico (HCA).

6.2.2.1 Valores de comercialização em bruto

O dendrograma construído com base na informação original de quantidades de medicamentos veterinários por classes, existentes para as sete regiões, no ano de 2006, está representado na Figura 6.16. Foi usada uma distância de corte de $d \sim 2200$ para a formação de quatro grupos.

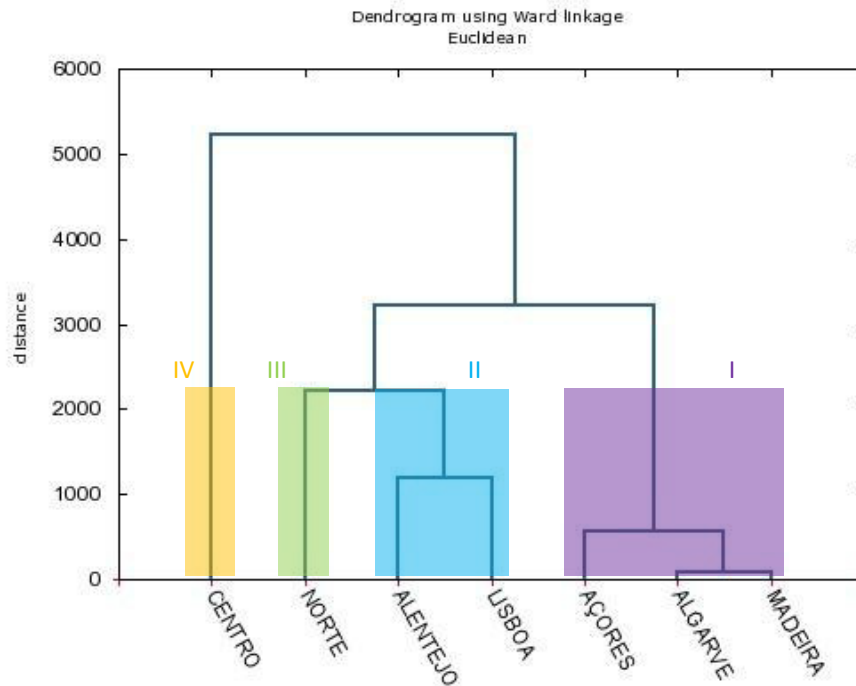


Figura 6.16 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente aos valores em bruto de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2006, organizado por regiões. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

Observamos que há uma maior semelhança entre as regiões com menor número de aquisição de medicamentos veterinários – Madeira, Algarve e Açores, que constituem o grupo I. As regiões de Lisboa e do Alentejo, que em 2006 adquiriram uma quantidade próxima de medicamentos veterinários, formam o grupo II.

O grupo III engloba a região Norte, segunda no ranking de comercializações de quantidades medicamentosas, e a região Centro, líder de aquisições, forma o grupo IV.

Para o ano de 2007 (Figura 6.17) foi usada uma distância de corte de $d \sim 2100$ para a formação de quatro grupos, os mesmos que os formados em 2006. Este resultado é concordante com a quantidade de medicamento veterinário cedida por região no ano de 2007 (Figura 6.3).

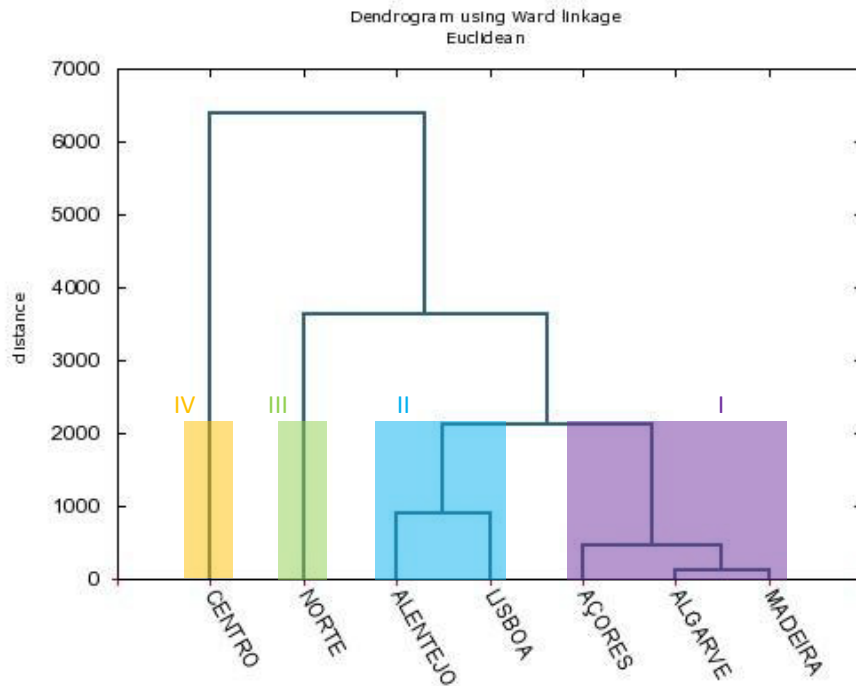


Figura 6.17 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente aos valores em bruto de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2007, organizado por regiões. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

6.2.2.2 Perfis de comercialização

Prossigamos para os perfis de comercialização, recorrendo novamente à análise de agrupamento hierárquico e à análise de componentes principais.

No dendrograma da Figura 6.18 foi aplicada a distância de corte de $d \sim 0.4$, levando à formação de quatro grupos.

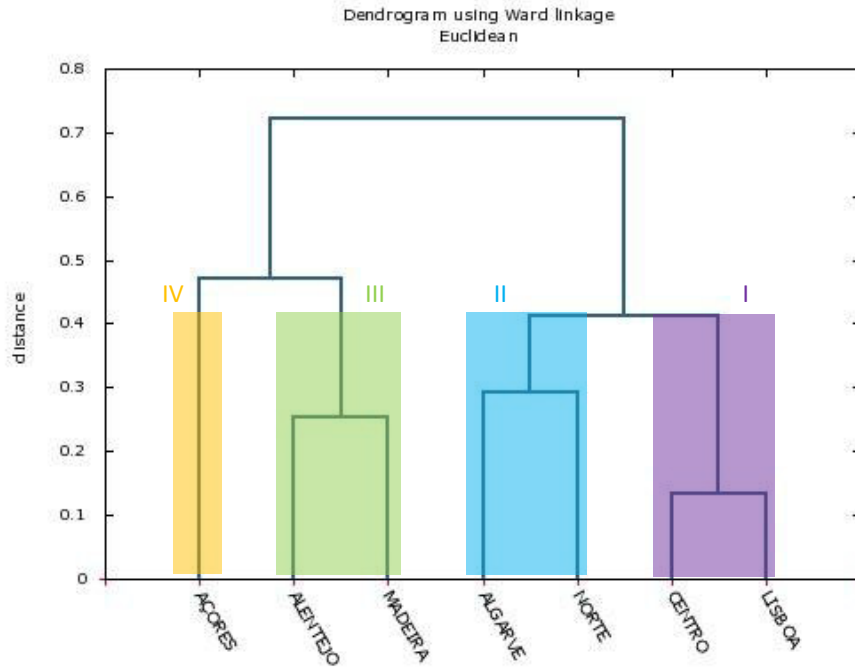


Figura 6.18 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente ao perfil de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2006, organizado por regiões. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

O grupo I é composto pelas regiões de Lisboa e Centro, geograficamente vizinhas, enquanto que o grupo II é formado pela região Norte e a região do Algarve, distantes entre si. A região da Madeira e a região do Alentejo formam o grupo III, e a região dos Açores compõe o grupo IV.

Existem algumas alterações para o ano de 2007, visualizadas no dendrograma da Figura 6.19, onde foi usada uma distância de corte de $d \sim 2100$ para a formação de quatro grupos.

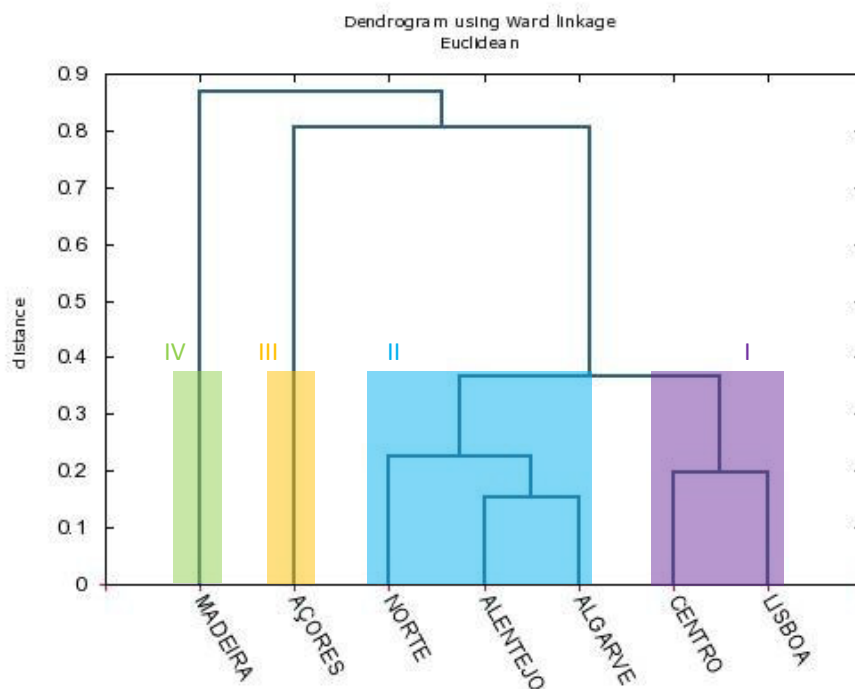


Figura 6.19 – Dendrograma (método da ligação Ward) correspondente ao perfil de comercializações de medicamentos veterinários para o ano de 2007, organizado por regiões. São usadas cores diferentes para assinalar os grupos formados, de acordo com as suas semelhanças.

O grupo I mantém-se, com a região de Lisboa e a região Centro. Ao grupo II junta-se a região do Alentejo, afastando-se assim da região da Madeira que compõe o grupo IV. A região dos Açores continua a apresentar características que a distanciam das restantes regiões.

A análise de componentes principais foi aplicada directamente a fim de revelar a relação entre as regiões e os tipos de classes dentro e entre estes quatro grupos.

Correlação

A Tabela 6.5 resume os resultados do PCA para as primeiras quatro componentes principais, usando a abordagem da correlação, para os anos de 2006 e 2007.

Tabela 6.5 – Resultados do PCA para as quatro primeiras componentes principais, para a correlação, para os anos de 2006 e 2007.

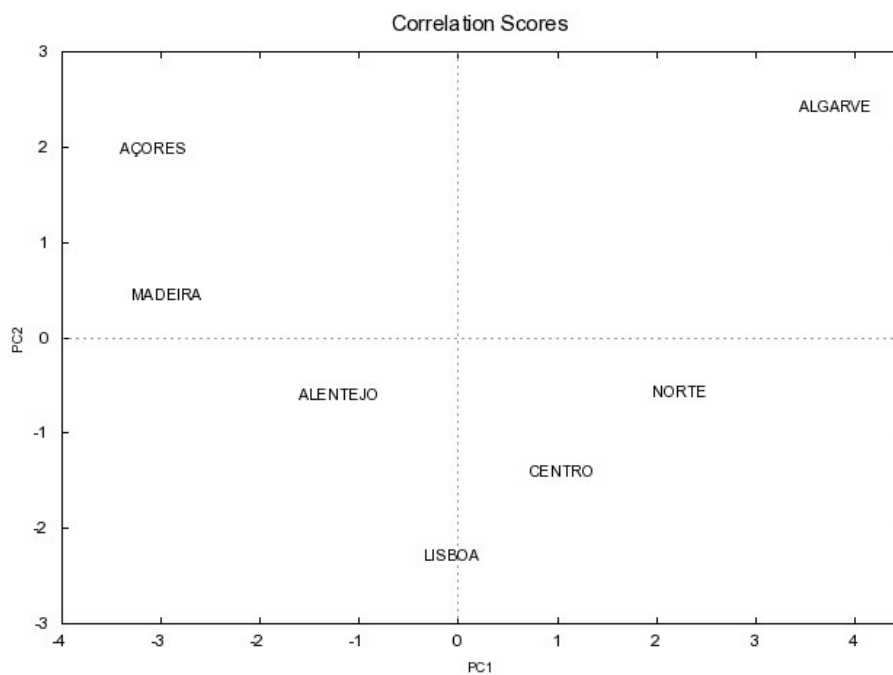
2006			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	6.69	47.8	47.8
PC ₂	2.98	21.3	69.1
PC ₃	2.14	15.3	84.3
PC ₄	1.76	12.6	96.9

2007			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	0.83	41.7	41.7
PC ₂	2.78	19.9	61.5
PC ₃	2.56	18.3	79.8
PC ₄	1.82	13.0	92.8

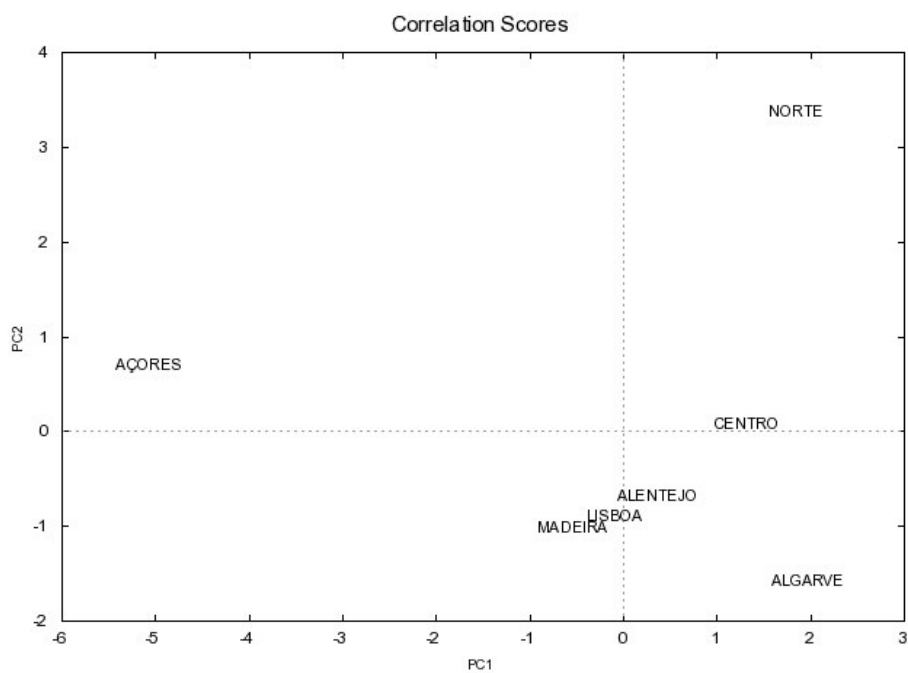
Para o ano de 2006 são necessárias quatro componentes principais, que representam 96.9% da variabilidade dos dados. A primeira e segunda componente principal descrevem, respectivamente, 47.8% e 69.1% da informação inicial.

No caso do ano de 2007 pelo menos quatro componentes são necessárias para contabilizar aproximadamente a mesma informação. A primeira componente principal descreve apenas 41.7% da informação inicial.

A Figura 6.20 apresenta uma visão global dos objectos representados no novo sistema de eixos (as componentes principais).



(a)



(b)

Figura 6.20 – Representação dos distritos no novo sistema de eixos PC₁ vs PC₂, tendo em conta a matriz de correlação, para o ano de 2006 (a) com 69.1% de recuperação de informação inicial e para o ano de 2007 (b) com 61.5%. O conjunto de dados contém 7 regiões e 14 tipos de classes de medicamentos veterinários diferentes.

A Tabela 6.6 traduz o impacto e a dependência de cada classe de medicamento veterinário, nas duas primeiras componentes principais, usando a matriz de correlação, para os anos em estudo.

O critério para a seleção das contribuições mais significativas é baseado na comparação com o valor médio esperado (0.267).

Tabela 6.6 - Impacto das variáveis originais nas duas primeiras componentes principais (para a correlação), para os anos de 2006 e 2007.

	2006		2007	
	PC ₁	PC ₂	PC ₁	PC ₂
<i>Aminoglicosídeos</i>	0.336	0.207	0.326	-0.036
<i>Anfencóis</i>	-0.172	0.077	0.214	-0.241
<i>Beta-lactâmicos, penicilinas</i>	0.213	-0.411	0.279	-0.124
<i>Cefalosporinas</i>	0.331	0.214	0.241	-0.149
<i>Lincosamidas</i>	0.284	-0.169	0.259	0.447
<i>Macrólidos</i>	0.091	-0.514	0.025	-0.188
<i>Outros antibacterianos</i>	0.155	-0.103	0.161	0.532
<i>Outros medicamentos</i>	-0.159	0.358	-0.369	0.084
<i>Pleuromutilinas</i>	0.236	0.291	0.216	-0.382
<i>Polimixinas</i>	-0.360	0.102	-0.378	0.064
<i>Quinolonas</i>	-0.116	-0.338	0.143	-0.188
<i>Sulfonamidas</i>	0.348	0.119	0.274	0.136
<i>Tetraciclinas</i>	-0.358	0.173	-0.345	0.135
<i>Trimetoprim e derivados</i>	0.341	0.226	0.281	0.395

No caso do ano de 2006 a primeira componente retém essencialmente informações sobre as variáveis *aminoglicosídeos*, *cefalosporinas*, *lincosamidas*, *polimixinas*, *sulfonamidas*, *tetraciclinas* e *trimetoprim e derivados*. Para o grupo de variáveis a maior inter-relação ocorre entre as variáveis *aminoglicosídeos* e *cefalosporinas* (0.982). A segunda componente está mais relacionada com as variáveis *beta-lactâmicos e penicilinas*, *macrólidos*, *outros medicamentos*, *pleuromutilinas* e *quinolonas*, sendo a maior correlação entre as variáveis *beta-lactâmicos e penicilinas* e *macrólidos* (0.845).

Para o ano de 2007 verificamos que as maiores contribuições para a primeira componente correspondem às variáveis *aminoglicosídeos*, *beta-lactâmicos e penicilinas*, *outros medicamentos*, *polimixinas*, *sulfonamidas*, *tetraciclinas* e *trimetoprim e derivados*, estando as variáveis *polimixinas* e *tetraciclinas* mais inter-relacionadas (0.978). A segunda componente está mais relacionada com as variáveis *lincosamidas*, *outros antibacterianos*,

pleuromutilinas, e *trimetoprim e derivados*. Para o grupo de variáveis a maior inter-relação ocorre entre as variáveis *lincosamidas – outros antibacterianos* (0.906).

Observando as contribuições de cada classe de medicamento veterinário, na Tabela 6.6, e a Figura 6.21, onde as contribuições de cada variável para cada uma das componentes (PC_1 e PC_2) estão representadas sob a forma de barras, concluímos que, para a primeira componente principal, no ano de 2006, a variável *polimixinas* é a mais importante das restantes classes de medicamentos veterinários seleccionadas, e para a segunda componente principal é a classe *macrólidos* (*loadings* de 0.360 e 0.514 para a primeira e segunda componente principal, respectivamente). Tendo em conta o ano de 2007, para a segunda componente principal, a classe *polimixinas* mantém-se como a mais importante (*loading* de 0.378). Com uma contribuição de 0.532 a variável *outros antibacterianos* é a mais discriminante para a primeira componente.

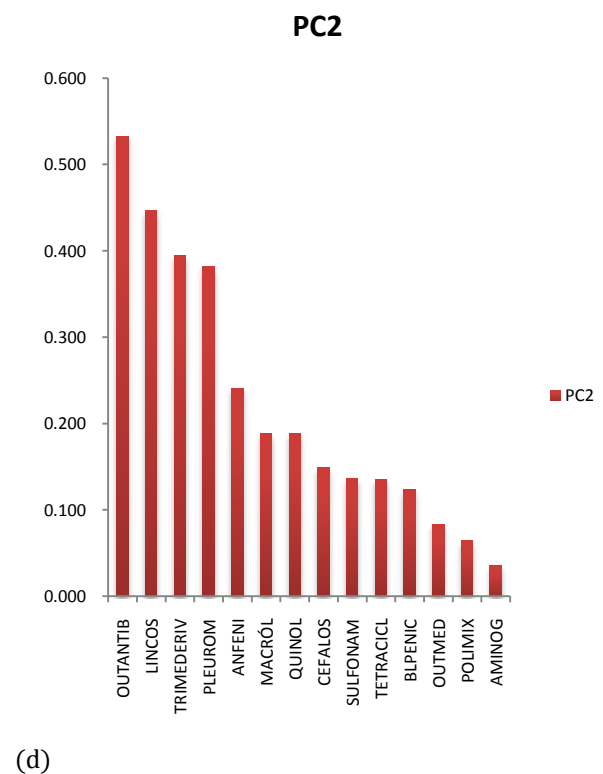
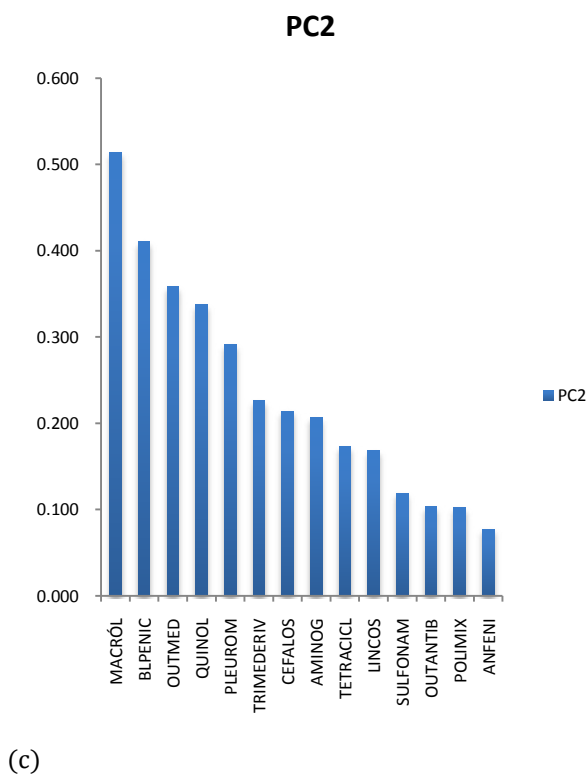
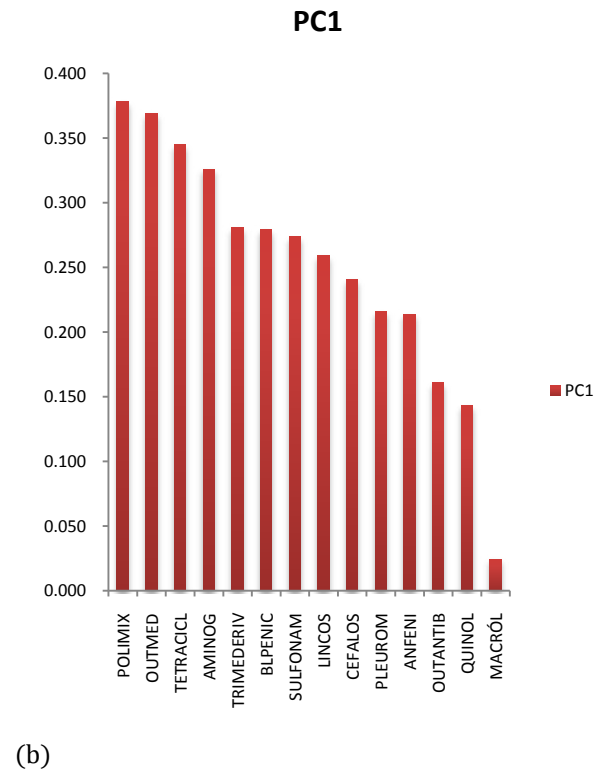
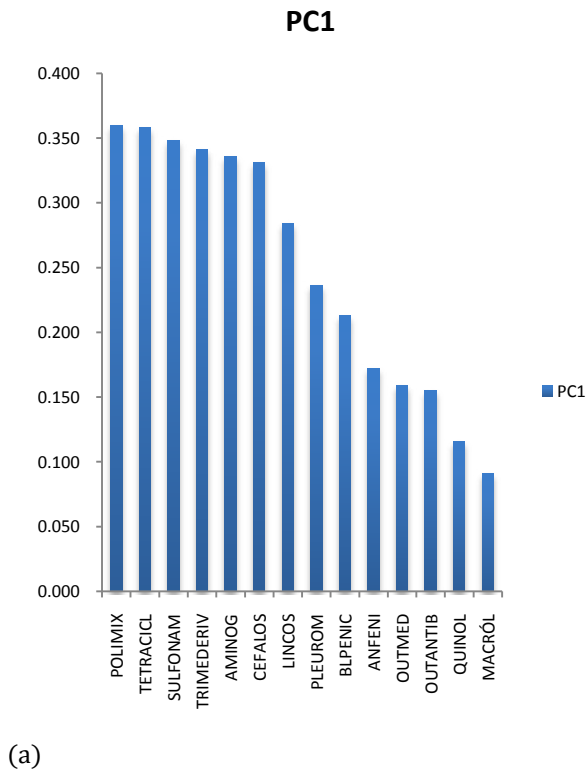


Figura 6.21 – Impacto de cada classe de medicamento veterinário nas duas primeiras componentes principais para o ano de 2006, (a) e (c), e para o ano de 2007, (b) e (d), com base na matriz de correlação.

Covariância

Consideremos agora os resultados da covariância, resumidos na Tabela 6.7, para as primeiras quatro componentes principais, para os anos de 2006 e 2007.

Tabela 6.7 – Resultados do PCA para as quatro primeiras componentes principais, para a covariância, para os anos de 2006 e 2007.

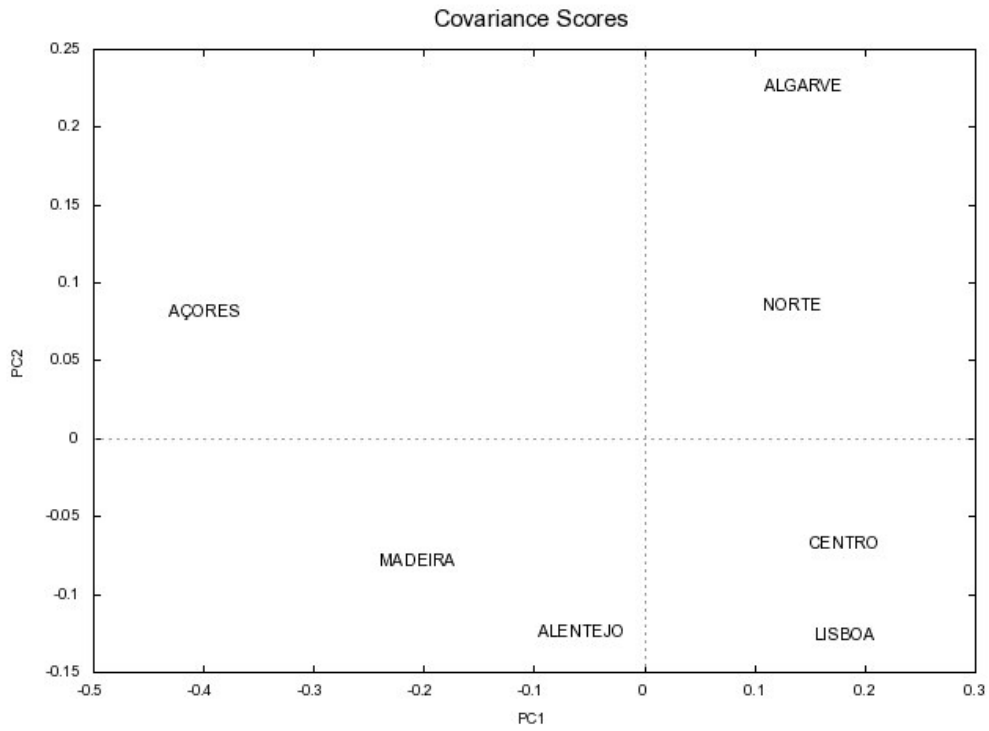
2006			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	0.05	57.1	57.1
PC ₂	0.02	19.8	76.9
PC ₃	0.01	13.4	90.3
PC ₄	0.01	7.06	97.3

2007			
#	Valor próprio (λ_i)	Variância explicada (%)	Variância explicada cumulativa (%)
PC ₁	0.08	61.4	61.4
PC ₂	0.04	27.7	89.1
PC ₃	0.01	6.37	95.4
PC ₄	0.00	3.07	98.5

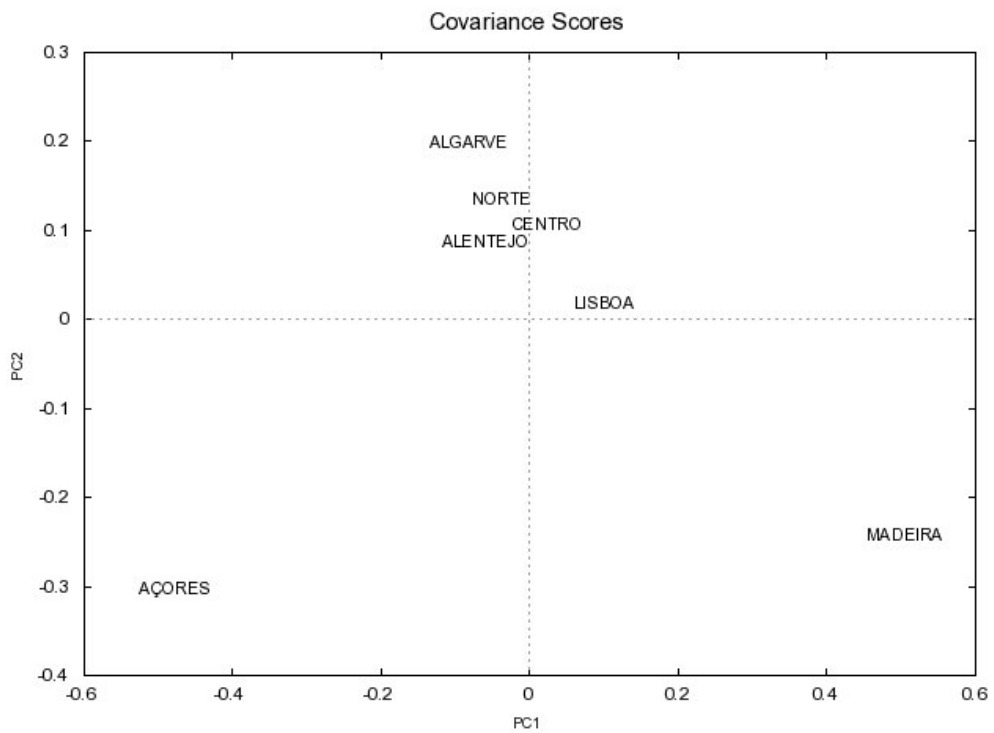
No ano de 2006, são necessárias três componentes principais para recuperar mais de 80% da informação inicial. A primeira componente principal descreve apenas 57.1%.

Considerando o ano de 2007, as duas primeiras componentes principais são suficientes para descrever correctamente os dados (89.1% da informação inicial). Ambas as representações, a duas e a três dimensões, reflectem de modo significativo a estrutura dos dados.

Prosseguindo para os resultados relativos à covariância, representados na Figura 6.22, podemos observar as posições relativas das regiões ao longo das duas primeiras componentes principais. Concluímos que existe uma concordância com o agrupamento efectuado nos dendrogramas das Figuras 6.18 e 6.19.



(a)



(b)

Figura 6.22 – Representação das regiões no novo sistema de eixos PC_1 vs PC_2 , tendo em conta a matriz de covariância, para o ano de 2006 (a) com 76.9% de recuperação de informação

inicial e para o ano de 2007 (b) com 89.1%. O conjunto de dados contém 7 regiões e 14 tipos de classes de medicamentos veterinários diferentes.

Usando o mesmo critério para a selecção das contribuições (*loadings*) significativas, baseado na comparação com o valor médio esperado, verifica-se, pela análise da Tabela 6.8, que a primeira componente principal, para o ano de 2006, retém essencialmente informação sobre as variáveis *beta-lactâmicos e penicilinas, macrólidos, outros medicamentos e tetraciclinas*. Para o grupo de variáveis a maior inter-relação ocorre entre as variáveis *beta-lactâmicos e penicilinas – macrólidos* (0.845). A segunda componente está relacionada com a variável *aminoglicosídeos, macrólidos, outros medicamentos, sulfonamidas e tetraciclinas*, estando as variáveis *aminoglicosídeos e sulfonamidas* mais inter-correlacionadas (0.825).

Para o ano de 2007 a primeira componente principal retém essencialmente informação sobre a variável *macrólidos* e a variável *tetraciclinas*, enquanto que a segunda componente principal está mais relacionada com as variáveis *aminoglicosídeos, beta-lactâmicos, penicilinas, macrólidos e tetraciclinas*. Estas variáveis, no entanto, não apresentam uma elevada interdependência, sendo que a maior inter-relação ocorre entre as variáveis *macrólidos – tetraciclinas* (0.591).

Tabela 6.8 – Impacto das variáveis originais nas duas primeiras componentes principais (para a covariância), para os anos de 2006 e 2007.

	2006		2007	
	PC ₁	PC ₂	PC ₁	PC ₂
<i>Aminoglicosídeos</i>	0.217	0.453	0.031	0.445
<i>Anfenicóis</i>	-0.076	-0.088	-0.007	0.057
<i>Beta-lactâmicos, penicilinas</i>	0.392	-0.205	0.045	0.382
<i>Cefalosporinas</i>	0.023	0.046	-0.006	0.049
<i>Lincosamidas</i>	0.010	0.007	-0.001	0.013
<i>Macrólidos</i>	0.324	-0.501	0.773	-0.511
<i>Outros antibacterianos</i>	0.103	0.149	-0.014	0.123
<i>Outros medicamentos</i>	-0.436	0.409	-0.161	-0.203
<i>Pleuromutilinas</i>	0.027	0.086	0.023	0.030
<i>Polimixinas</i>	-0.217	-0.200	-0.157	-0.188
<i>Quinolonas</i>	0.032	-0.236	0.028	0.102
<i>Sulfonamidas</i>	0.199	0.310	0.028	0.184
<i>Tetraciclinas</i>	-0.631	-0.312	-0.589	-0.502
<i>Trimetoprim e derivados</i>	0.033	0.080	0.005	0.018

Observando as contribuições de cada variável, na Tabela 6.8 e na Figura 6.23, concluímos que, para a primeira componente principal, a variável *tetraciclinas* é a mais importante das restantes classes de medicamentos veterinários seleccionadas para o ano de 2006, e a classe *macrólidos* é a mais importante para o ano de 2007. Para a segunda componente principal a classe *macrólidos* é a mais discriminante para o ano de 2006 e para o ano de 2007.

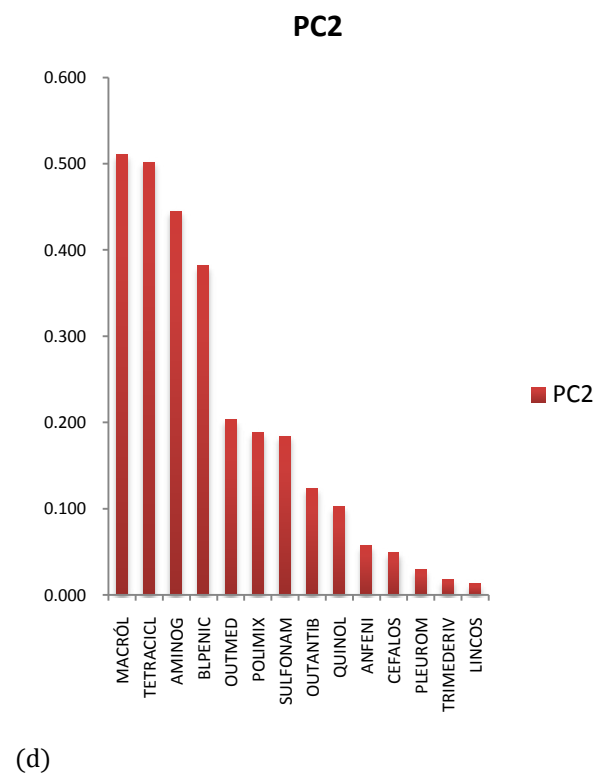
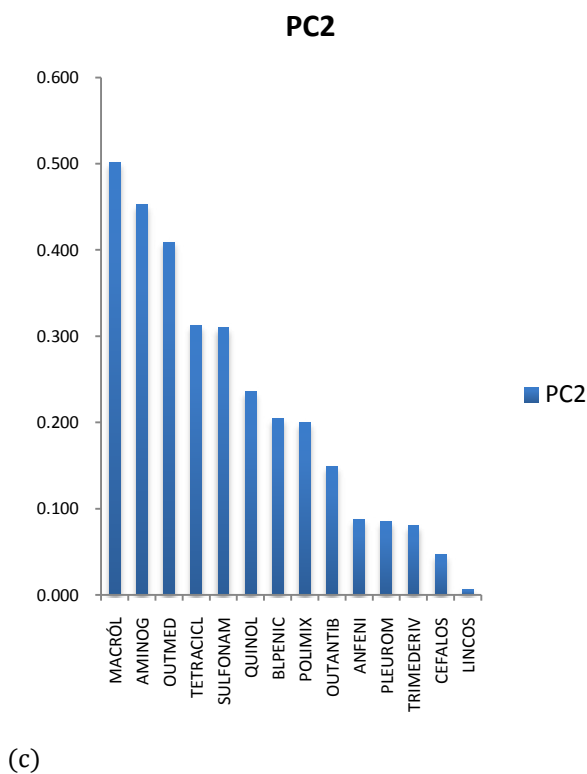
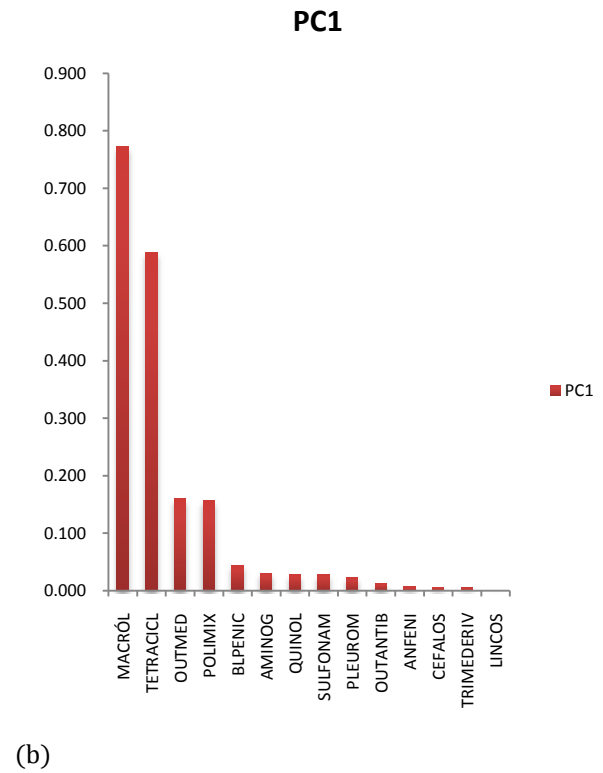
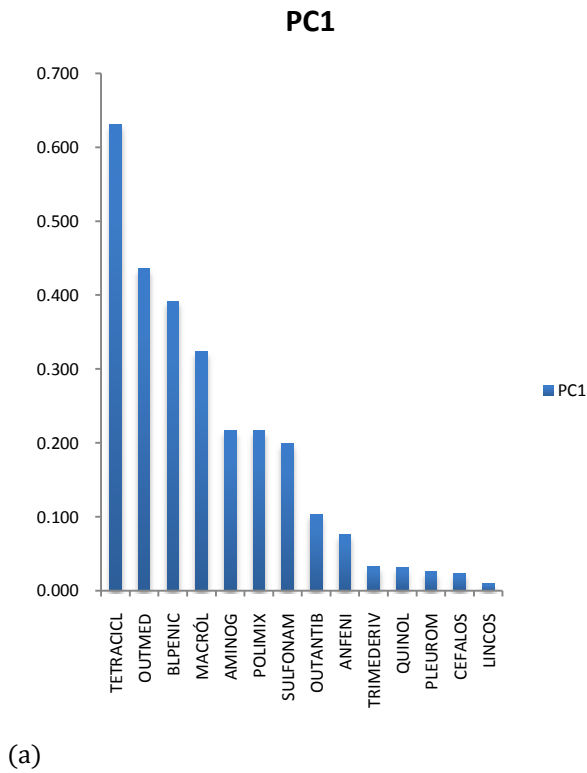
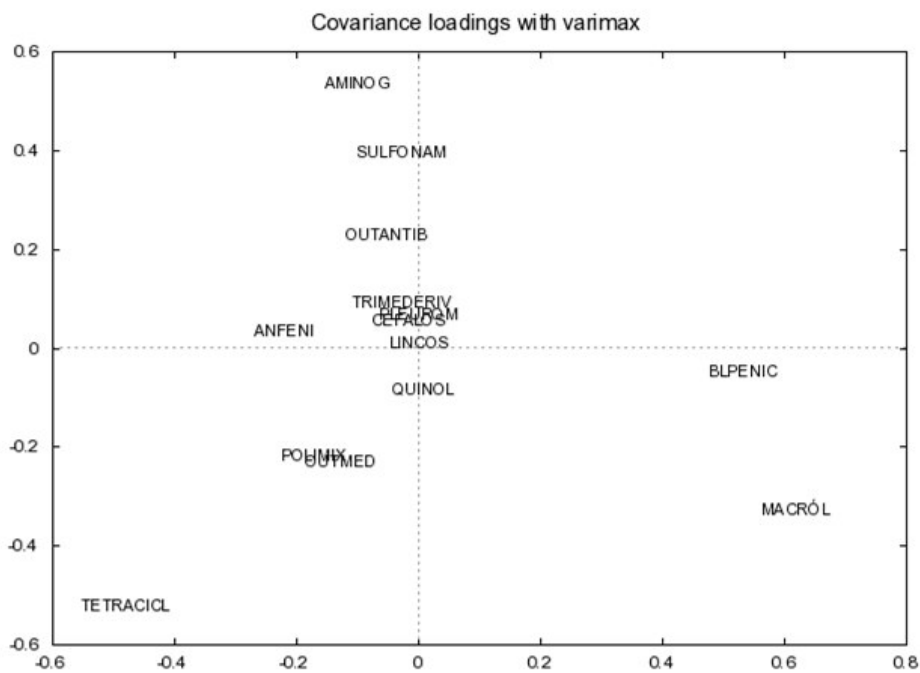
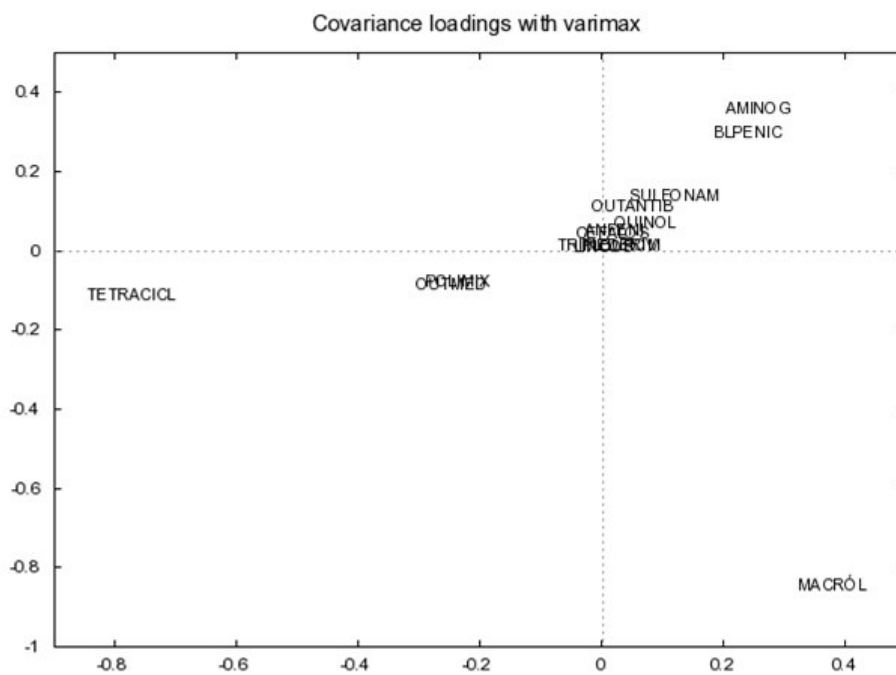


Figura 6.23 – Impacto de cada classe de medicamento veterinário nas duas primeiras componentes principais para o ano de 2006, (a) e (c), e para o ano de 2007, (b) e (d), com base na matriz de covariância.

Na Figura 6.24 encontram-se representadas as classes de medicamentos veterinários em estudo no sistema formado pelas duas primeiras componentes principais, após a rotação varimax.



(a)



(b)

Figura 6.24 – Representação das *loadings* no novo sistema de eixos PC₁ vs PC₂, tendo em conta a matriz de covariância, para o ano de 2006 (a) com 76.9% de recuperação de informação inicial e para o ano de 2007 (b) com 89.1%, após rotação varimax.

Observando a Figura 6.24 podemos verificar que, para o ano de 2006, há uma grande dispersão das classes ao longo dos dois eixos, destacando-se quatro classes mais relevantes, *tetraciclínas*, *aminoglicosídeos* e *macrólidos* e *beta-lactâmicos* e *penicilinas*.

No ano de 2007 a distribuição das classes é mais elucidativa, uma vez que existem variáveis que claramente se destacam a nível de impacto. Às classes de maior impacto que se destacaram em 2006 juntam-se as classes *outros medicamentos* e *polimixinas*.

Podemos, em resumo, sumariar as observações anteriormente descritas:

- Para ambos os anos em estudo o grossista com maior nível de fornecimento foi A, seguido dos grossistas B e C.

- Os distritos com maior quantidade de medicamentos veterinários adquiridos foram Leiria, Porto e Lisboa, para os dois anos.

- As regiões Centro, Norte e Alentejo são as que obtiveram uma maior quantidade de medicamentos veterinários, tanto em 2006 como em 2007.

- Numa perspectiva de classificação mais discriminante, as classes mais comercializadas, nos anos de 2006 e 2007, foram as classes *tetraciclínas*, *macrólidos* e *penicilinas de largo espectro*.

- Em relação à classificação geral, para 2006, a classe mais cedida foi *tetraciclínas*, seguida da classe *β-lactâmicos* e *penicilinas* e em terceiro a classe *macrólidos*. Em 2007 a classe *β-lactâmicos* e *penicilinas* superou a classe *tetraciclínas*, que surge em segundo lugar, e o terceiro lugar manteve-se para a classe *macrólidos*.

- Tendo em conta as contribuições de cada variável, para a primeira e segunda componente principal, destacam-se as variáveis *macrólidos* e *aminoglicosídeos* para a divisão distrital e as variáveis *tetraciclínas* e *macrólidos* para a divisão por regiões, para ambos os anos.

As classes antimicrobianas classificadas como os antimicrobianos com maior prioridade crítica para a medicina humana pela FAO, a OMS e especialistas da OIE (*fluoroquinolonas*, *macrólidos* e *cefalosporinas de terceira e quarta geração*) foram usadas em quantidades consideráveis. [50]

6.3 Outras Informações

Depois de efectuar o tratamento da base de dados e reunindo informações úteis sobre os padrões de classificação e de quantidades medicamentosas cedidas para as várias regiões do país, vamos agora realizar um estudo comparativo dos resultados obtidos com outros dados nacionais e internacionais, um dos objectivos iniciais.

Em primeiro lugar são apresentados alguns resultados obtidos nas Estatísticas Agrícolas de 2006 e de 2007 e no Recenseamento Agrícola 2009, efectuados pelo INE, referentes ao número de efectivos no ano de 2006, 2007 e 2009, por região e ao padrão de distribuição desses efectivos pelas regiões do País no ano de 2009. Pretende-se com o cruzamento destes dados explicar a distribuição das quantidades de medicamentos veterinários cedidas por região no ano de 2006 e 2007.

Posteriormente iremos comparar as quantidades medicamentosas cedidas por classes em Portugal, no ano de 2006, com as comercializadas no Reino Unido no mesmo ano.

6.3.1 Comparações com dados do INE

As operações estatísticas do INE são realizadas de acordo com padrões internacionalmente estabelecidos de forma a garantir a sua qualidade, sendo os seus resultados disponibilizados em simultâneo a toda a sociedade.

O INE delega em outras entidades nacionais parte da actividade estatística do País, assumindo o objectivo de promover a coordenação dessa actividade e de facilitar aos utilizadores o acesso a toda a informação produzida. ^[21]

O Recenseamento Agrícola é a operação estatística mais importante e de maior dimensão realizada pelo Instituto Nacional de Estatística no domínio da agricultura e com carácter obrigatório face ao Regulamento (CE) n.º 1166/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho. Proporciona aos utilizadores um quadro abrangente de informação, que sintetiza as principais variações ocorridas ao nível da estrutura das explorações agrícolas e dos sistemas produtivos praticados na última década (1999-2009).

A realização do Recenseamento Agrícola assume uma importância fundamental para o desenvolvimento do nosso país, uma vez que os seus resultados ajudam a caracterizar a agricultura portuguesa, as estruturas de produção, a população rural e os modos de produção agrícola. Assume-se, além disso, como a única fonte de informação

agrícola exaustiva - recolhe dados sobre todas as explorações agrícolas - permitindo obter resultados a níveis geográficos muito detalhados.

Este tipo de informação apresenta grande interesse para utilizadores como as empresas, as instituições de cariz regional e as de investigação científica. Tem como objectivo proporcionar aos utilizadores uma visão das principais evoluções ocorridas nas explorações agrícolas na última década bem como dar a conhecer algumas particularidades e especificidades da agricultura nacional. A sua estrutura foi orientada no sentido de proporcionar ao utilizador uma abordagem intuitiva da informação estatística recorrendo-se para o efeito a análises sumárias dos diversos temas, ilustrando-as com diversos elementos gráficos. ^[51]

Na Figura 6.25 encontram-se representados mapas de Portugal com a distribuição dos efectivos animais (em número de cabeças) por espécie, no ano de 2009 e o mapa de Portugal Continental dividido em distritos de forma a facilitar a sua análise.

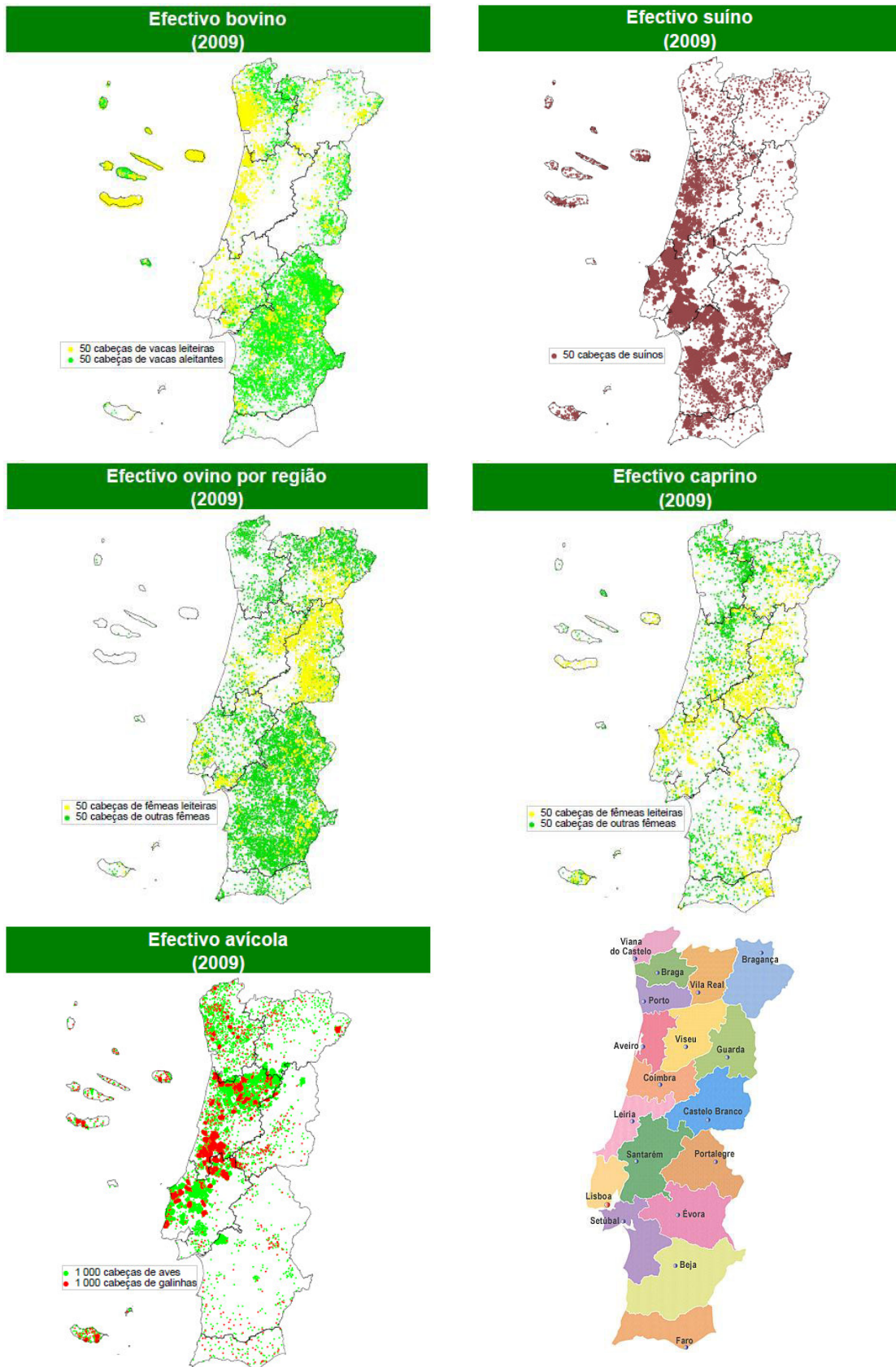


Figura 6.25 – Distribuição dos efectivos animais (em número de cabeças) por espécie, no ano de 2009, em Portugal [51] e mapa de Portugal Continental, dividido por distritos.

Observando novamente o gráfico da Figura 6.2, Capítulo 6, relativo às quantidades de medicamentos veterinários comercializadas a nível distrital, novamente para o ano de 2006 e 2007, verificamos que as quantidades comercializadas estão relacionadas com a distribuição geográfica dos efectivos, representada na Figura 6.25.

Leiria que é o distrito que maior quantidade de medicamentos veterinários adquiriu em ambos os anos, apresenta também o maior número de efectivos avícolas e suínos comparativamente aos restantes distritos.

A nível regional a distribuição é ainda mais clara e esclarecedora. Em 2009, 16% das explorações recenseadas, cerca de 50 mil explorações, tinham bovinos, totalizando o efectivo 1 430 mil cabeças. A produção bovina tem maior expressão no Alentejo, que conta com 39% do efectivo nacional, quase exclusivamente dirigido para a produção de carne.

Em 2009 o efectivo suíno contabilizou 1 913 mil cabeças, estando presente em cerca de 50 mil explorações agrícolas. Cerca de 66% do efectivo nacional concentra-se na região Centro e na região de Lisboa, onde se incluem as maiores suiniculturas. O Alentejo apresenta também relevância, já que contabiliza 25% do total de suínos em 5% das explorações. Entre 1999 e 2009 observa-se uma quebra de 21% do efectivo suíno, que ocorreu em todas as regiões excepto no Alentejo, única região que viu o número de suínos aumentar ligeiramente (+1,6%) na década em análise.

A produção de ovinos é uma actividade que apresenta alguma concentração a nível regional. De facto, dos 2 220 mil ovinos presentes em 52 mil explorações, 49% localizam-se no Alentejo. No período em análise houve uma descida do efectivo ovino (-24%) em todas as regiões.

O efectivo caprino em 2009 contabilizou 421 mil cabeças (ou seja cerca de 1/5 do efectivo ovino) em 33 mil unidades produtivas a nível nacional. Os caprinos apresentam uma repartição regional consideravelmente mais dispersa, com o Alentejo a representar 24% do efectivo, seguindo-se a região Centro com 31% do número total de caprinos. Nos 10 anos em análise registou-se o abandono da actividade por parte de 41% das explorações, acompanhado por uma redução de 22% no efectivo.

O efectivo de aves contabilizou 35 352 mil cabeças em 161 mil explorações, ou seja, cerca de 53% das unidades recenseadas em 2009 possuíam aves. O efectivo de coelhos contou 1 395 mil animais, distribuídos por 59 mil explorações. A sua distribuição incide sobretudo no Norte e Centro, regiões que em conjunto asseguram mais de 60% do número total de coelhos e onde se localizam algumas das maiores explorações de cunicultura industrial. Cerca de 92% das aves concentram-se nas regiões do Centro, Lisboa e Norte. É nestas regiões que se localizam a maioria das unidades dedicadas à produção

avícola industrial das principais espécies (galináceos, perus e patos), tanto as vocacionadas para produção de ovos como de carne, o que explica a distribuição geográfica dos efectivos avícolas. [51]

No gráfico da Figura 6.26 estão representados os totais de efectivos animais por região, no ano de 2009.

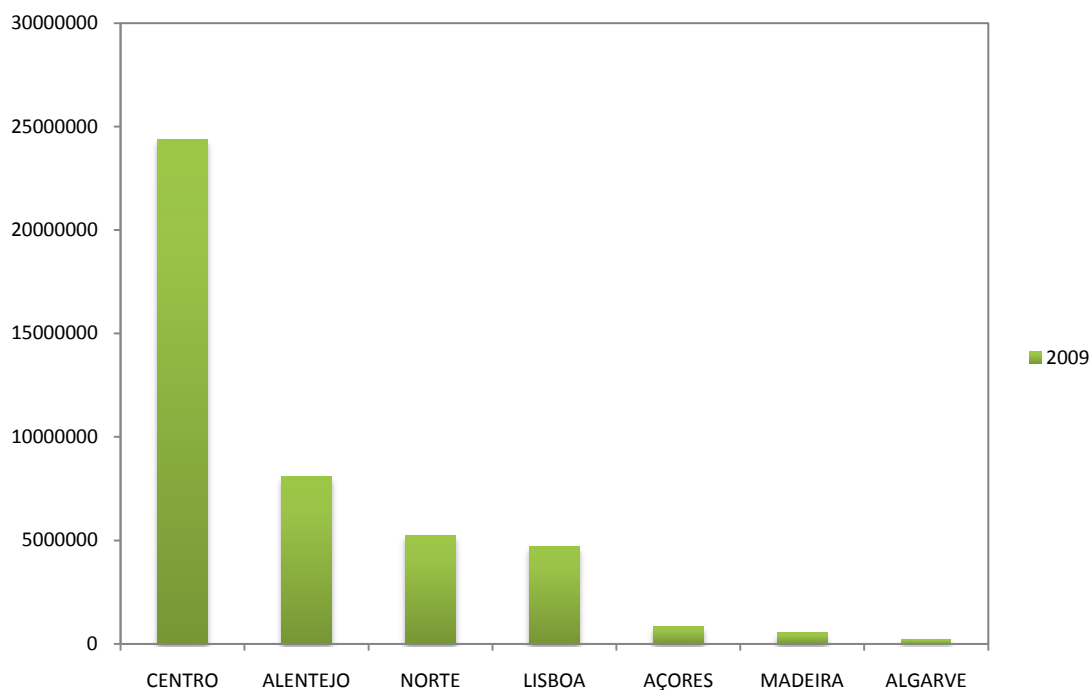


Figura 6.26 – Total de efectivos animais, em número de cabeças, por região, no ano de 2009. Efectivos animais incluem bovinos, suínos, ovinos, caprinos, equídeos, aves e coelhos. [51, 52]

Para os anos de 2006 e 2007 a informação relativa ao número total de efectivos equídeos, aves e coelhos existentes por região não se encontra disponível, o que nos impossibilitou de apresentar um gráfico semelhante ao do ano de 2009 da Figura 6.26. No entanto, podemos verificar através do gráfico da Figura 6.27 que não existe grande variação do número de efectivos bovinos, suínos, ovinos e caprinos ao longo dos três anos e assumimos que também não existirão variações significativas a nível de número de efectivos equídeos, aves e coelhos, logo os dados do ano de 2009 são expressivos em relação ao panorama da distribuição dos efectivos animais pelas regiões no ano de 2006 e 2007.

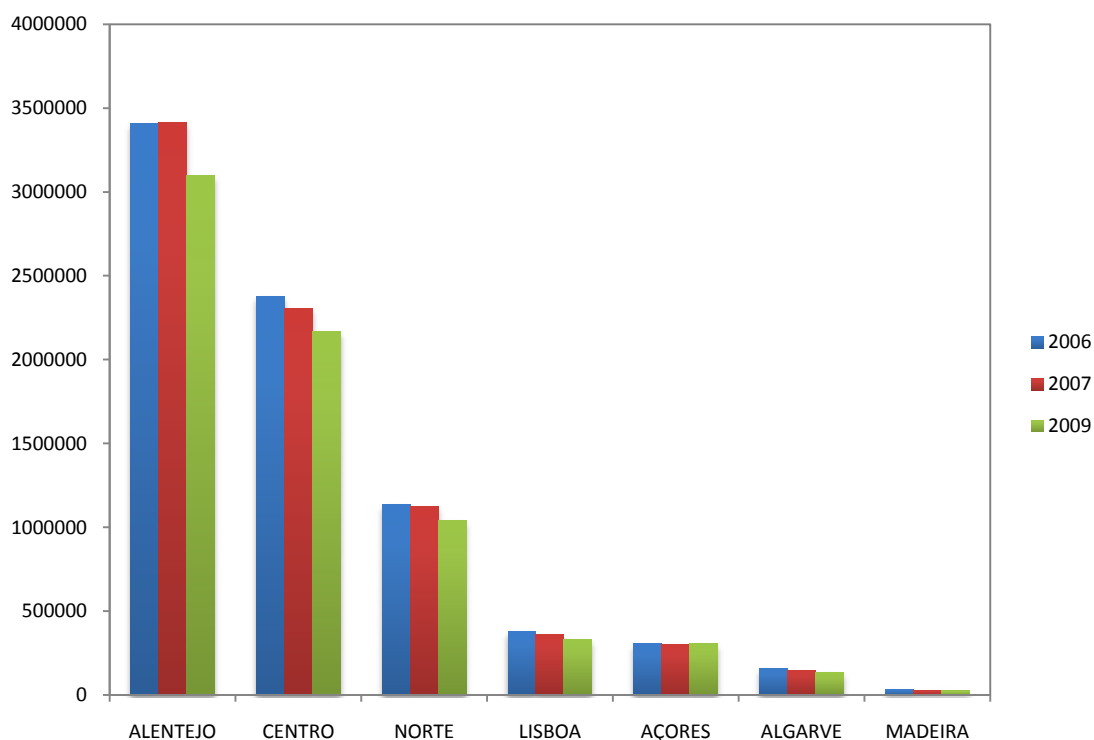


Figura 6.27 – Total de efectivos animais, em número de cabeças, por região, nos anos de 2006, 2007 e 2009. Efectivos animais incluem bovinos, suínos, ovinos e caprinos. [52, 53]

Comparando este padrão de número de efectivos com o de quantidades de medicamentos veterinários comercializadas a nível regional, representado no gráfico da Figura 6.3, Capítulo 6, verificamos que o lugar cimeiro em ambos os casos pertence à região Centro. É a região com maior número de efectivos animais e a que adquire maiores quantidades medicamentosas.

O Alentejo, que é a segunda região que concentra mais efectivos, não ocupa o mesmo lugar no que toca à obtenção de medicamentos veterinários. Este lugar é ocupado pelo Norte, que apesar de ter quase três milhões de efectivos a menos que a região do Alentejo, adquiriu em 2007 mais do dobro da quantidade de medicamentos veterinários adquiridos por esta região.

Estão representados no gráfico da Figura 6.28 os totais de efectivos animais segundo espécie para a região Norte e para a região do Alentejo. Podemos observar que a grande diferença entre estas regiões reside nos efectivos suínos, ovinos e coelhos.

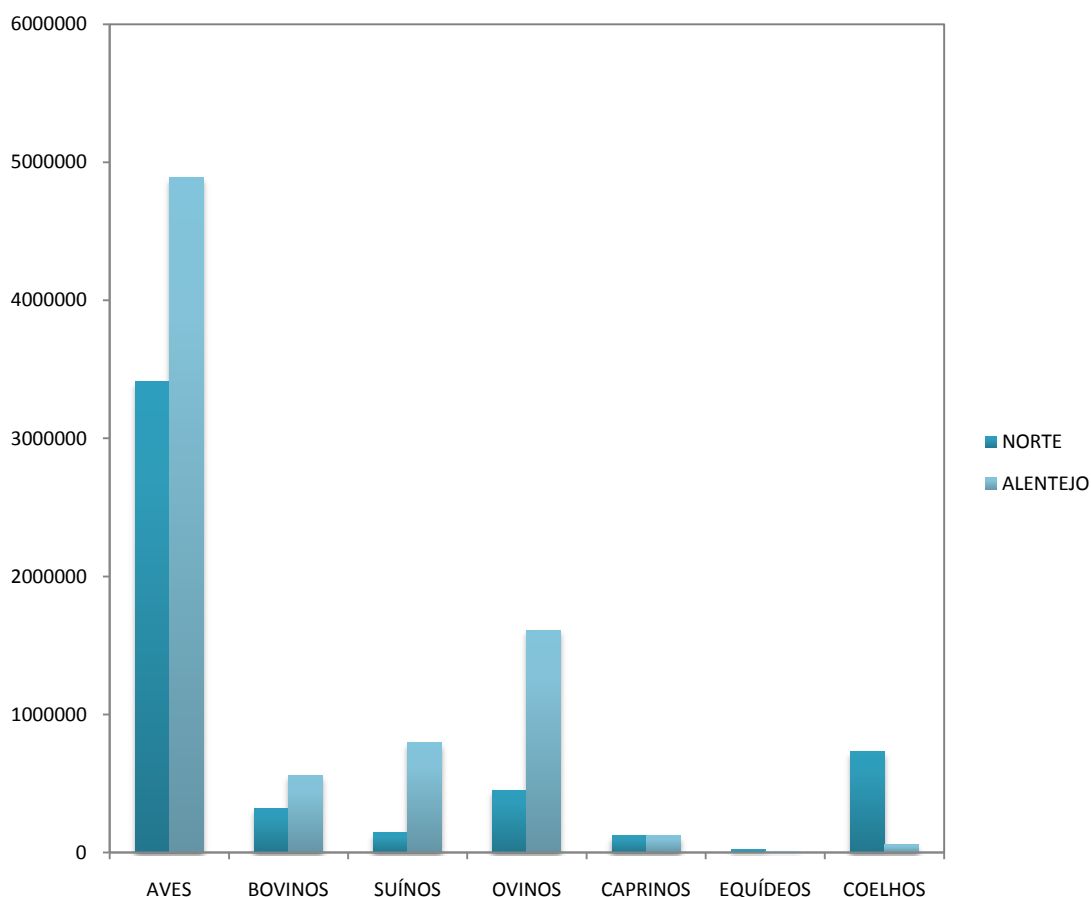


Figura 6.28 – Total de efectivos animais segundo a espécie, em número de cabeças, para as regiões Norte e Alentejo, no ano de 2009.

Não estando esta discrepância relacionada com o número de efectivos poderá estar relacionada com questões ambientais ou de práticas agrícolas, ou talvez com aquisições de medicamentos veterinários por outras vias. Fica a incerteza do que a provocará: terá a região Norte um consumo exacerbado de medicamentos veterinários? Ou será que é o Alentejo que apresenta aquisições demasiado baixas ou uma melhor prática veterinária?

6.3.2 Comparações com outros países

O uso de antibióticos como promotores de crescimento, na União Europeia, está sujeito à Directiva 70/524/CEE. Directiva esta que cobre aditivos em alimentos para animais e também inclui a exigência que ao nível permitido em alimentos para animais não prejudique a saúde humana, animal, ou o meio receptor. Estão disponíveis os montantes totais de antibióticos utilizados na saúde animal em alguns dos estados membros da União Europeia, a partir das respectivas autoridades nacionais. Os dados de

uso foram disponibilizados apenas na Suécia, Dinamarca e Finlândia e, em menor medida na Holanda. Pouca ou nenhuma informação sobre o uso e as tendências das vendas de antibióticos está disponível a partir de países como a Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Portugal, Espanha e Reino Unido. [7]

O gráfico da Figura 6.29 resume as quantidades de cada uma das classes de antimicrobianos comercializadas no Reino Unido e em Portugal, através de grossistas veterinários, para uso como medicamentos veterinários.

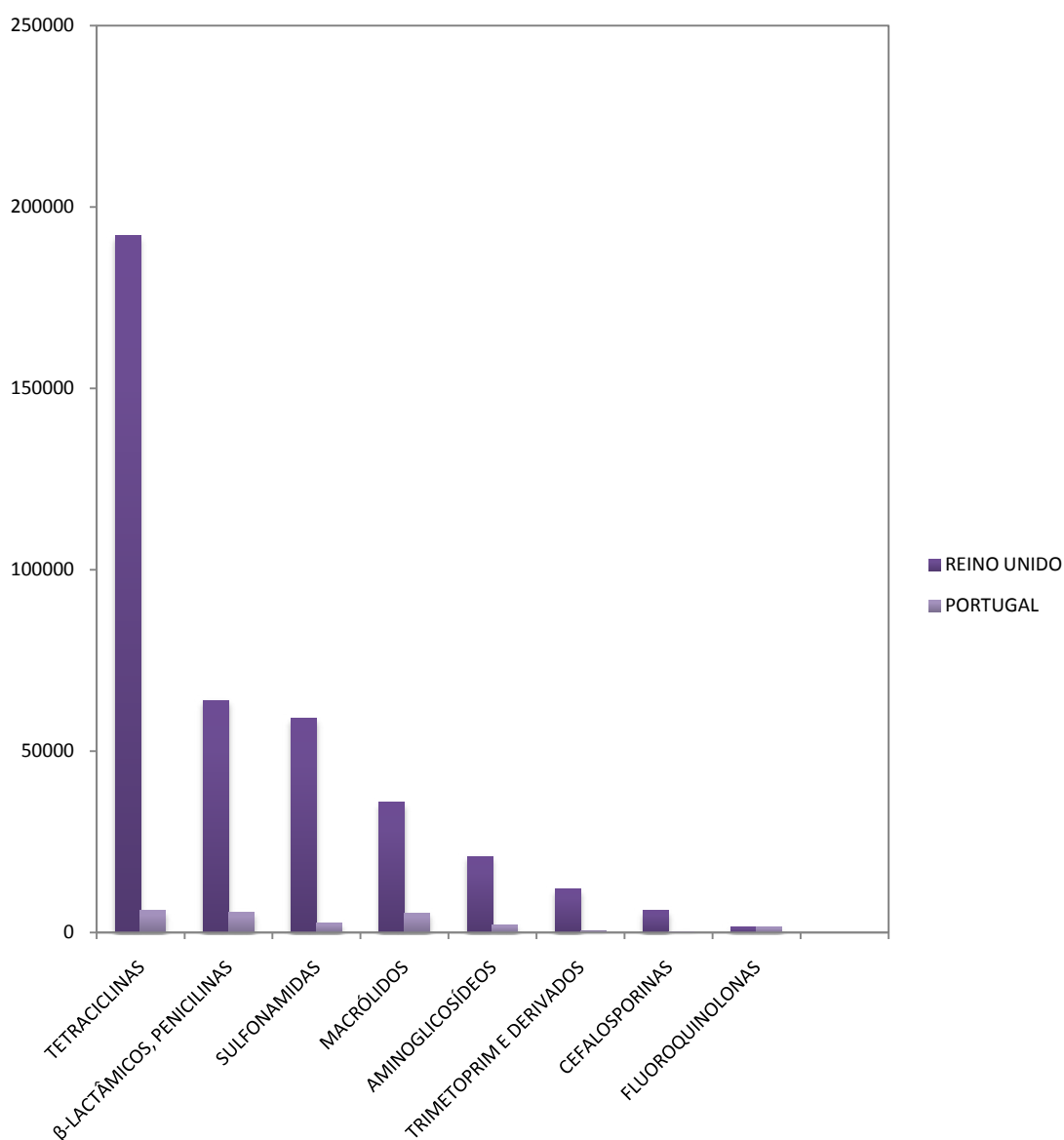


Figura 6.29 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por classes no Reino Unido e em Portugal, no ano de 2006. [54]

Verificamos no gráfico que as quantidades de medicamentos veterinários comercializadas no Reino Unido são muito superiores às cedidas em Portugal. Os antibióticos da classe *tetraciclina*s são os mais comercializados no Reino Unido, seguido dos *β-lactâmicos e penicilinas* e das *sulfonamidas*. Em Portugal a classe mais comercializada é a *tetraciclina*s, em segundo lugar *β-lactâmicos e penicilinas* e em terceiro *macrólidos*.

Portugal apresenta assim um perfil de classes de medicamentos veterinários comercializados semelhante ao do Reino Unido, apesar das quantidades cedidas serem muito superiores para este último.

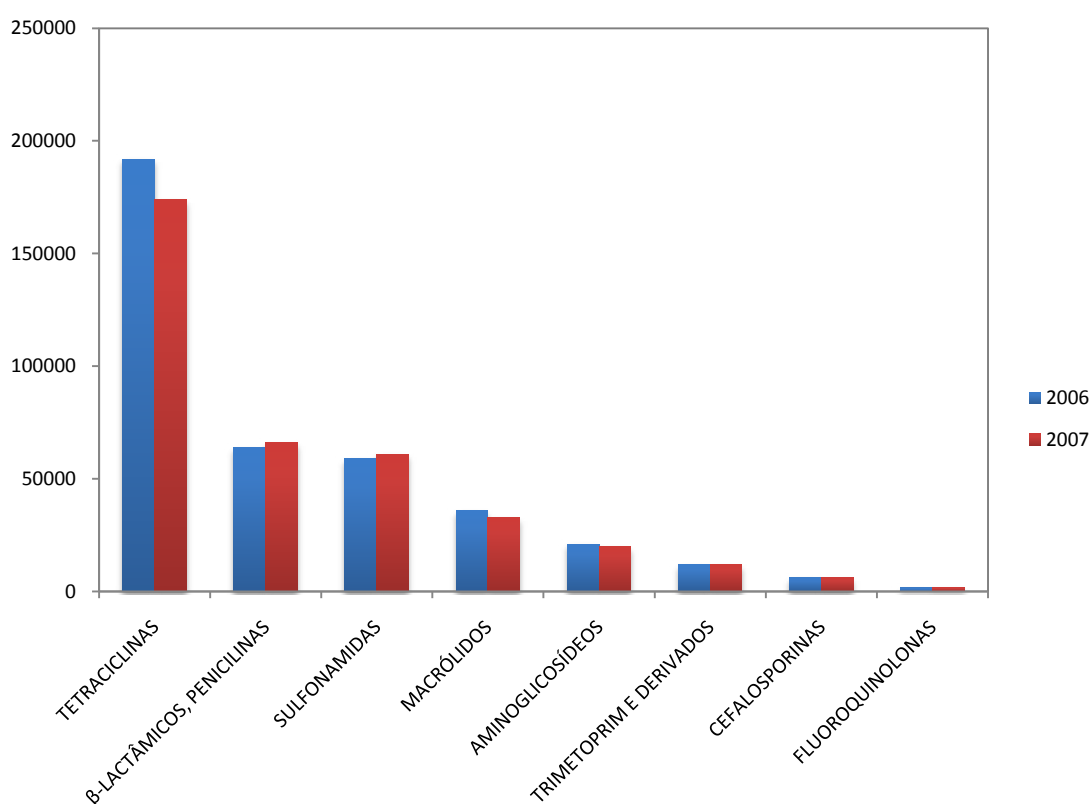


Figura 6.30 – Quantidade de medicamento veterinário, em quilograma de princípio activo, cedida por classes no ano de 2006 e 2007, no Reino Unido. [54]

Um resultado interessante é o facto de o padrão de variação de quantidades de medicamentos veterinários comercializados por classe em Portugal ser semelhante ao do Reino Unido, nos anos de 2006 e 2007.

Assim, como podemos observar pela Figura 6.6 e pela Figura 6.30, de 2006 para 2007 há uma quebra de vendas de *tetraciclina*s e *macrólidos*, e um aumento da procura das classes *β-lactâmicos e penicilinas* e *sulfonamidas*. Esta tendência é comum nos dois países.

Conclusão

Neste trabalho foi efectuado um estudo detalhado de uma base de dados, relativa a quantidades de princípios activos de medicamentos veterinários comercializados em Portugal, com especificação de distrito e região de destino, nos anos de 2006 e 2007.

Verificou-se que em Portugal, nos anos em estudo, as classes de medicamentos veterinários mais comercializadas foram as *tetraciclínas*, *β -lactâmicos* e *penicilinas* e *macrólidos*. Este padrão é semelhante ao do Reino Unido, estando ambos sujeitos, como membros da União Europeia, às mesmas directrizes.

A região Centro apresenta maior consumo de quantidades de medicamentos veterinários. Esta região inclui, também, o distrito com maior aquisição de medicamentos, o distrito de Leiria. Cruzando estes resultados com dados do INE verificamos que há uma concordância entre as quantidades de antimicrobianos comercializados para este distrito e região e o número total de efectivos nelas presentes.

A base de dados revela uma semelhança global entre os anos de 2006 e 2007, embora existam ligeiras variações. A consistência nos anos em estudo pode validar, pelo menos parcialmente, o método de aquisição de dados.

A metodologia proposta mostrou-se funcional e apta a ser reproduzida e implementada em outras bases de dados.

A análise de componentes principais, além de permitir uma boa visualização dos dados, constitui uma ferramenta importante no seu tratamento, fornecendo informação necessária à respectiva interpretação dos mesmos. A análise assentando na matriz de covariância mostrou-se mais elucidativa, relativamente à baseada na matriz de correlação.

Concluimos que uma abordagem quimiométrica, em combinação com a análise exploratória de dados, pode ser aplicada de forma eficiente a casos deste tipo, desde o início da análise até todo o processo de interpretação.

Referências bibliográficas

- [1] Moore P. R., Evenson A., Luckey T. D., McCoy E., Elvehjem C. A., Hart E. B., 1946. Use of sulfasuxidine, streptothricin, and streptomycin in nutritional studies with the chick. *J. Biol. Chem.* 165, 437-41.
- [2] Gustafson R. H., Bowen R. E., 1997. Antibiotic use in animal agriculture. *J. Appl. Microbiol.* 83, 531-541.
- [3] Levy S. B., Marshall B., 2004. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat. Med.* 10, 122-129.
- [4] Leston S., Nunes M., Lemos M.F.L., Silva G., Pardal M. A., Ramos F., 2011. The veterinary drugs use and environmental safety. In: Borgearo, S.R. (Ed.), *Animal feed: Types, nutrition and safety*. Nova Science Publishers Inc., New York, pp. 61-83.
- [5] Neto J. P., 2007. O problema do uso inadequado de antibióticos na produção de suínos. *Acta Scientiae Veterinariae* 35, 1-8.
- [6] Pappaioanou M., 2004. Veterinary medicine protecting and promoting the public's health and well-being. *Prev. Vet. Med.* 62, 153-163.
- [7] Sarmah A. K., Meyer M. T., Boxall A. B. A., 2006. A global perspective on the use, sales, exposure pathways, occurrence, fate and effects of veterinary antibiotics (VAs) in the environment. *Chemosphere* 65, 725-759.
- [8] Federation of Veterinarians of Europe. Antibiotic resistance & Prudent use of antibiotics in veterinary medicine. In: <http://www.fve.org/news/publications/pdf/antibioen.pdf> (consultado em Maio de 2011).

[9] Decreto-Lei nº 314/2009, de 28 de Outubro – Diário da República, 1.ª série, n.º 209, de 28 de Outubro de 2009.

[10] Wilson M., Tam M., 2010. Raising awareness for prudent use of antibiotics in animals. In: WHO Expert meeting: Development of a policy-oriented guidance booklet for the European countries on Antimicrobial Resistance in a food safety perspective, Rome, Italy, November, 11-12.

[11] Chauvin C., Madec F., Guillemot D., Sanders P., 2001. The crucial question of standardization when measuring drug consumption. *Vet. Res.* 32, 533–543.

[12] European Federation of Animal Health, 1999. Antibiotics for animals: A FEDESA perspective on antibiotics, animal health and the resistance debate. FEDESA.

[13] Ungemach F.R., 2000. Figures on quantities of antibacterials used for different purposes in the EU countries and interpretation. *Acta Vet. Scand.* 93, 89-98.

[14] Van den Bogaard A. E., 1997. Antimicrobial resistance - relation to human and animal exposure to antibiotics. *J. Antimicrob. Chemoth.* 40, 453-461.

[15] Lima A. M. A., Farias P. A. M., Feijó C. M., Batista J. M. M., 2008. Classificação dos fármacos mais solicitados em um serviço de atendimento farmacêutico. *Revista Ciência & Saúde* 1, 85-92.

[16] WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services, 2003. Introduction to drug utilization research. World Health Organization, Oslo, Norway.

[17] Despacho do Ministério da Saúde n.º 6914/98, de 24 de Março – Diário da República, 2.ª série, n.º 97, de 27 de Abril de 1998.

[18] Despacho do Ministério da Saúde n.º 21844/2004, de 12 de Outubro – Diário da República, 2.ª série, n.º 252, de 26 de Outubro de 2004.

[19] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, 2011. Guidelines for ATCvet classification 2011. Oslo, Norway.

[20] Regulamento (CE) n.º 1059/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 26 de Maio de 2003, relativo à instituição de uma Nomenclatura Comum das Unidades Territoriais Estatísticas (NUTS), Jornal Oficial da União Europeia L154.

[21] <http://www.ine.pt/> (consultado em Dezembro de 2010).

[22] Júlio Battisti, 2010. Sebenta Excel VBA. In: www.juliobattisti.com.br (consultado em Março de 2011).

[23] Jain A. K., Duin R. P. W., Mao J., 2000. Statistical pattern recognition: A review. *IEEE T. Pattern. Anal.* 22, 63-68.

[24] Anderson T. W., 1984. An introduction to multivariate statistical analysis. John Wiley & Sons, New York.

[25] Liu S., Kokot S., Will G., 2009. Photochemistry and chemometrics - An overview. *J. Photoch. Photobio. C: Photochemistry Reviews* 10, 159-172.

[26] Roggo Y., Chalus P., Maurer L., Lema-Martinez C., Edmond A., Jent N., 2007. A review of near infrared spectroscopy and chemometrics in pharmaceutical technologies. *J. Pharmaceut. Biomed.* 44, 683-700.

[27] Kim S. B. et al., 2010. An effective classification procedure for diagnosis of prostate cancer in near infrared spectra. *Expert Syst. Appl.* 37, 3863-3869.

[28] Ni Y., Kokot S., 2008. Does chemometrics enhance the performance of electroanalysis? *Anal. Chim. Acta* 26, 130-146.

- [29] Silva M. P., Zucchi O. L. A. D., Silva A. R., Poletti M. E., 2009. Discriminant analysis of trace elements in normal, benign and malignant breast tissues measured by total reflection X-ray fluorescence. *Spectrochim. Acta B* 64, 587-592.
- [30] Lewis P. D., Manshian B., Routledge M. N., Scott G. B., Burns P. A., 2008. Comparison of induced and cancer-associated mutational spectra using multivariate data analysis. *Carcinogenesis* 29, 772-778.
- [31] Benninghoff L., Czarnowski D., Denkhau E., Lemke K., 1997. Analysis of human tissues by total reflection X-ray fluorescence. Application of chemometrics for diagnostic cancer recognition. *Spectrochim. Acta B* 52, 1039-1046.
- [32] Downs G. M., Barnard J. M., 2002. Clustering methods and their uses in computational chemistry. In: Lipkowitz K. B., Boyd D.B. (Eds.), *Reviews in Computational Chemistry*, Wiley, United Kingdom, 18, pp. 1-40.
- [33] Daszykowski M., Walczak B., Massart D. L., 2004. Density-based clustering for exploration of analytical data. *Anal. Bioanal. Chem.* 380, 370-372.
- [34] Almeida J. A. S., Barbosa L. M. S., Pais A. A. C. C., Formosinho S., 2007. Improving hierarchical cluster analysis: A new method with outlier detection and automatic clustering. *J. Chemom. Intell. Lab. Syst.* 87, 208-217.
- [35] Bratchell N., 1989. Cluster analysis. *Chemom. Intell. Lab. Syst.* 6, 105-125.
- [36] Hastie T., Tibshirani R., Friedman J., 2001. *Elements of statistical learning: data mining, inference and prediction*. Springer-Verlag, New York.
- [37] Anderberg M. R., 1973. *Cluster analysis for applications*. Academic Press, New York.
- [38] Rohlf F. J., 1978. A probabilistic minimum spanning tree algorithm. *Comput. J.* 1, 93-95.
- [39] Duda R. O., Hart P. E., Stork D. G., 2000. *Pattern Classification*. Wiley Inter Science, New York.

- [40] Everitt B., 1974. Cluster analysis. Heinemann Educational Books, London.
- [41] Ward J. H., 1963. Hierarchical grouping to optimize an objective function. J. Am. Stat. Assoc. 58, 236-244.
- [42] Jolliffe I. T., 2002. Principal Component Analysis, 2nd ed. Springer, New York.
- [43] Brereton R. G., 1990. Chemometrics: Applications of Mathematics and Statistics to Laboratory Systems. Ellis Horwood, Chichester.
- [44] Massart D. L., Vandeginste B. G. M., Deming S. N., Michotte Y., Kaufman L., 1988. Chemometrics: a Textbook. Elsevier, Amsterdam.
- [45] Davies A. M. C., Fearn T., 2004. Back to basics: the principles of Principal Component Analysis. Spectrosc. Eur. 16, 20-23.
- [46] Sneath P. H. A., Sokal R. R., 1973. Numeric taxonomy: the principles and practice of numerical classification. W. H. Freeman, San Francisco.
- [47] Abdi H., 2003. Factor rotations. In: Lewis-Beck M., Bryman A., Futing T. (Eds.), Encyclopedia for research methods for social sciences. Sage, Thousand Oaks, California, USA.
- [48] Batanero C., Estepa A., Godino J. D., 1991. Análisis exploratorio de datos: sus posibilidades en la enseñanza secundaria. Suma 9, 25-31.
- [49] Coutinho C. Q. S., Miguel M. I. R. Análise exploratória de dados: um estudo diagnóstico sobre concepções de professores, Educação Matemática GT 19, Brasil.
- [50] Regula G., Torriani K., Gassner B., Stucki F., Müntener C. R., 2009. Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. J. Antimicrobial Chemother. 63, 805-811.
- [51] INE I.P., 2011. Recenseamento Agrícola 2009 - Análise dos principais resultados. Lisboa, Portugal.

[52] INE I.P., 2010. Estatísticas Agrícolas 2009. Lisboa, Portugal.

[53] INE I.P., 2008. Estatísticas Agrícolas 2007. Lisboa, Portugal.

[54] Goodyear K., 2010. Sales of antimicrobial products authorised for use as veterinary medicines, antiprotozoals, antifungals, and coccidiostats in the UK. Veterinary Medicines Directorate, UK.