

MARIA LUÍSA DO NASCIMENTO MOURA

**Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil:
determinantes socioeconômicos e
implicações na resistência bacteriana**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Anna Sara Shafferman
Levin

São Paulo

2022

MARIA LUÍSA DO NASCIMENTO MOURA

**Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil:
determinantes socioeconômicos e
implicações na resistência bacteriana**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção de título de Doutor em Ciências

Programa de Doenças Infecciosas e
Parasitárias

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Anna Sara Shafferman
Levin

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Moura, Maria Luísa do Nascimento

Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil : determinantes socioeconômicos e implicações na resistência bacteriana / Maria Luísa do Nascimento Moura. -- São Paulo, 2022.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Doenças Infecciosas e Parasitárias.
Orientadora: Anna Sara Shafferman Levin.

Descritores: 1.Anti-infecciosos 2.Política de saúde 3.Regulamentação governamental 4.Resistência bacteriana a antibióticos 5.Medicamento sem prescrição 6.Uso de medicamentos

USP/FM/DBD-345/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

“O correr da vida embrulha tudo. A vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem.”

Guimarães Rosa

DEDICATÓRIA

Aos meus avós **Irene, Maria e João**, que como muito severinos enfrentaram diversos percalços para assegurar educação para seus filhos;

Aos meus pais **Max e Ivaneide**, que perpetuaram em mim o desejo de aprender;

À minha irmã **Ana Maria** e meus sobrinhos **Marcelo, Ana Letícia e Maria Alice**;

Ao meu companheiro, **Bruno Rosevics**;

À minha pequena **Sophia**, meu grande milagre.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, professora Anna Sara Levin, a quem admiro profundamente como pessoa e como acadêmica. Obrigada por me guiar com objetividade, honestidade e clareza nesse trabalho e por acreditar na minha capacidade.

Ao meu coorientador, Ícaro Boszczowski, que me apresentou ao tema e me guia desde a Residência Médica, e a quem hoje tenho o prazer de ter como colega de trabalho e como amigo.

À professora Silvia Costa, que sempre foi uma grande mentora e incentivadora do meu trabalho, sendo fundamental na minha formação.

À Selma Maria Bezerra Jerônimo, que me introduziu à Iniciação Científica e foi minha primeira grande inspiração na ciência; A Eliana Lúcia Tomaz do Nascimento e Glória Monteiro, que me conduziram de perto na jornada científica durante a faculdade.

A Adriane Lopes Medeiros e Raquel Queiroz de Araújo, por me fornecerem entendimento sobre o funcionamento do sistema de saúde para que este trabalho fosse iniciado. A Marina Caldeira, que propiciou todos os acordos de cooperação que se fizeram necessários para sua realização.

Aos professores e alunos do Centro de Estatística Aplicada do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo – Dr. Alexandre Patriota, Dr. Victor Fossaluzza, Leonardo Marassi, Letícia Otero Dias Thomaz, Manuela Blaque Almeida e Rafael Make Mussarelli pela definição e realização do método de análise estatística desse trabalho.

À Dra. Lígia Vizeu Barroso, pela enorme contribuição na busca de indicadores socioeconômicos para a realização desse trabalho, pela análise e confecção de mapas que contribuíram para um melhor entendimento do cenário em que iríamos trabalhar.

À Dra. Lavínea Figueiredo, pelo incentivo ao projeto e por viabilizar o acordo de cooperação com o Laboratório Pfizer.

À Dra. Lígia Pierrotti e Dr. Gustavo Campana que, como representantes da Rede de Laboratório DASA, acreditaram nesse projeto e trabalharam com afinco para fornecimento dos bancos de dados.

À Dra. Maria Cristina Brandileone e Dra. Rosemeire Zanella, que gentilmente e rapidamente concederam bancos de dados do Instituto Adolfo Lutz para este trabalho fosse realizado.

Aos membros da banca de Qualificação Dr. Antônio Carlos Pedroso de Lima, Dr. Carlos Magno e Dra. Maria Luiza Moretti, pelas sugestões e contribuições essenciais para esse trabalho.

A toda equipe da Subcomissão de Controle de Infecção Hospitalar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, que compartilham comigo o dia a dia, em especial à minha chefe Thaís Guimarães, que desde a preceptoría me deu todo apoio para meu crescimento acadêmico.

Aos meus amigos e colegas do Hospital Vila Nova Star que compartilham comigo desafios diários e foram fundamentais ao longo desses anos: Laiane, Elizabeth, Camila, Fábio, Emília, Fernanda, Mariane, Victor, Hermes, Giseli, Andrea, Pedro, Antonietto e Fabrícia.

À melhor equipe de Infectologia da qual eu poderia fazer parte – Camila, Laína, Bianca, Marília, Larissa; obrigada por estarem presentes em todas as situações.

Aos amigos do HC e de vida que tornam todas as adversidades mais leves: Anna Machado, Maura, Lauro, Denise, Maristela, Ana Catharina, Hermes, Adriana, Mariane, Luciana, Matias, Gabriel, André Machado, Silvinha. Aos meus amigos de faculdade que junto comigo enfrentaram o desafio de sair de casa, enfrentar e desfrutar uma nova experiência em São Paulo: Rodrigo, Gabriel, Alcino e Daniel. Aos amigos fisicamente distantes, mas sempre presentes e incentivadores: Danielle, Marina, Robson, Roger, Raul, Rayssa, Aline.

Aos meus avós, tios e primos, por sempre torcerem pelo meu sucesso.

Aos meus pais, por serem os grandes responsáveis por tudo que sou hoje e me ensinarem a importância da educação, da honestidade e do respeito ao próximo.

À minha irmã, por dividir comigo os momentos saudosos e adversidades da infância e adolescência e por me permitir vivenciar um pouco da responsabilidade de formar pessoas antes mesmo de ser mãe. Aos meus sobrinhos por me permitirem vivenciar o amor incondicionalmente.

A Bruno Rosevics, por ser meu parceiro em todos os projetos de vida, por me apoiar em tudo que faço e por me ajudar com o R e com gráficos sem que eu enlouquecesse (tanto).

À minha filha Sophia, por me fazer buscar minha melhor versão todos os dias.

APOIO

Esse projeto foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) sob o registro 2011/19128-1 (Auxílio à pesquisa).

Houve também acordos de cooperação para fornecimento de dados entre a Universidade de São Paulo e as empresas Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda, Laboratórios Pfizer Ltda (Contrato Nº 1301/2016); empresa Diagnósticos da América S/A (DASA) e Instituto Adolfo Lutz.

NORMATIZAÇÃO

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Sistema Integrado de Bibliotecas. Diretrizes para Apresentação de Dissertações e Teses da USP. Elaborado por Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro (Coordenadora), Maria Cláudia Pestana, Maria Cristina Cavarette Dziabas, Eliana Maria Garcia, Maria Fátima dos Santos, Maria Marta Nascimento, Suely Campos Cardoso. São Paulo: Sistema Integrado de Bibliotecas; 2016.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos, de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	xii
Lista de Tabelas.....	xiv
Lista de Ilustrações	xv
Resumo.....	xvii
Abstract.....	xix
Capítulo 1 - INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Resistência microbiana.....	2
1.2 Iniciativas internacionais para o combate à resistência microbiana.....	6
1.3 Iniciativas nacionais para o combate à resistência microbiana.....	10
1.4 A regulação de venda de antimicrobianos	12
1.4.1 Regulação da venda de antimicrobianos no Brasil.....	13
Capítulo 2 - OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos gerais	18
2.2 Objetivos específicos	18
Capítulo 3 - MÉTODOS	19
3.1 Áreas de estudo.....	20
3.1.1 Área de estudo 1	20
3.1.2 Área de estudo 2	20
3.2 Análise de venda de antimicrobianos	20
3.3 Análise de determinantes socioeconômicos (Estudo 1)	23
3.4 Análise da resistência bacteriana (Estudo 2).....	28
3.5 Testes de susceptibilidade (Estudo 2)	29
3.6 Considerações éticas	30
3.7 Análise estatística	30
3.7.1 Análise de associação entre a política de restrição de vendas e indicadores socioeconômicos (Estudo 1).....	30
3.7.1.1 Análise de correlação.....	30
3.7.1.2 Análise de série temporal.....	33
3.7.2 Análise de associação entre a política de restrição de vendas e resistência bacteriana (Estudo 2)	35

Capítulo 4 – RESULTADOS.....	37
4.1 Associação entre vendas de antimicrobianos e indicadores socioeconômicos e de cobertura de saúde no Brasil (Estudo 1)	38
4.1.1 Variação na venda de antimicrobianos no Brasil após a RDC 20/2011	38
4.1.2 Influência de indicadores socioeconômicos e de cobertura de saúde na venda de antimicrobianos no Brasil.....	40
4.1.3 Impacto da RDC 20/2011 em diferentes antimicrobianos no Brasil	46
4.2 Associação entre vendas de antimicrobianos e resistência bacteriana na região metropolitana de São Paulo (Estudo 2)	47
4.2.1 Variação na venda de antimicrobianos na região metropolitana de São Paulo	47
4.2.2 Análise da resistência em <i>Escherichia coli</i>	53
4.2.3 Análise da resistência em <i>Streptococcus pneumoniae</i>	58
Capítulo 5 – DISCUSSÃO.....	61
CONCLUSÃO	70
REFERÊNCIAS.....	72

LISTAS

ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

ANS:	Agência Nacional de Saúde Suplementar;
ANVISA:	Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
AST SC:	<i>Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> ;
ARIMA:	modelo auto-regressivo integrado de médias móveis;
ATC:	<i>Anatomic Therapeutic Chemical</i> ;
AWARe:	<i>Access, Watch</i> ou <i>Reserve</i> (Classificação de drogas pela OMS);
CATREM:	Comissão de Assessoria Técnica em Resistência Microbiana em Serviços de Saúde;
CEA/IME-USP:	Centro de Estatística Aplicada do Departamento de Estatística do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo;
CEA:	Coeficiente estimado de associação;
CGLAB/SVS/MS:	Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública;
CIM:	Concentração Inibitória Mínima;
CLSI:	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i> ;
CURAREM:	Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana;
DASA:	Diagnósticos da América;
DATASUS:	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde;
DDD:	Dose diária definida;
DID:	DDD/1000 habitantes-dia;
DP:	desvio-padrão;
<i>E. coli</i> :	<i>Escherichia coli</i> ;
ESBL:	beta-lactamase de espectro estendido;
ESF:	Estratégia de Saúde da Família;
FAO:	Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação;
GLASS:	<i>Global Antimicrobial Resistance Surveillance System</i> ;

IAL:	Instituto Adolfo Lutz;
IBGE:	Instituto Brasileiro de Geografia Estatística;
IDH:	Índice de Desenvolvimento Humano;
IRAS:	Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde;
OIE:	Organização Mundial de Saúde Animal;
OMS:	Organização Mundial de Saúde;
OPAS:	Organização Pan-Americana da Saúde;
PCV10:	vacina pneumocócica 10-valente;
PIB:	Produto interno bruto;
PNI:	Programa Nacional de Imunizações;
PNUMA:	Programa das Ações Unidas para o Meio Ambiente;
RENAME:	Relação Nacional de Medicamentos;
SIREVA:	Sistema Regional de Vacinas;
SNGPC:	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados;
<i>S. pneumoniae</i> :	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ;
SUS:	Sistema Único de Saúde;
UTI:	Unidade de Terapia Intensiva.

TABELAS

Tabela 1 - Descrição de indicadores socioeconômicos e de cobertura em saúde utilizados de acordo com frequência de coleta do dado, forma de cálculo e fonte.....	26
Tabela 2 - Coeficiente de correlação de <i>Spearman</i> para indicadores de mortalidade utilizados no estudo.....	31
Tabela 3 - Coeficiente de correlação de <i>Spearman</i> para indicadores socioeconômicos utilizados no estudo.....	31
Tabela 4 - Coeficientes de correlação de <i>Spearman</i> para indicadores de cobertura de saúde utilizados no estudo.....	32
Tabela 5 - Venda de antimicrobianos em farmácias privadas do Brasil de 2008 a 2017 (DDD/1000 habitantes-dia).....	39
Tabela 6 - Associação da implementação da RDC 20/2011 com fatores socioeconômicos e venda de antimicrobianos nas mesorregiões 3, 6, 7 e 10 de 2008 a 2017.....	42
Tabela 7 - Associação entre implementação da RDC 20/2011 com fatores socioeconômicos, indicadores de cobertura e saúde e venda de antimicrobianos nas mesorregiões 1, 2, 4, 5, 8 e 9 de 2008 a 2017	45
Tabela 8 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e implementação da RDC 20/2011 de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA).....	48
Tabela 9 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e número de internações de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)	49
Tabela 10 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e PIB <i>per capita</i> de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)	50
Tabela 11 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e mortalidade infantil de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)	51
Tabela 12 - Venda de antimicrobianos em farmácias privadas da região metropolitana de São Paulo de 2008 a 2017	52

ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Mapa do Brasil com classificação por mesorregiões utilizada no estudo	22
Figura 2 -	Gráfico QQ plot para análise dos resíduos, considerando-se todos os antimicrobianos para a mesorregião 8, modelo ARIMA ajustado por sazonalidade	34
Figura 3 -	Gráfico ACF para análise dos resíduos, considerando-se todos os antimicrobianos para a mesorregião 8, modelo ARIMA ajustado por sazonalidade	34
Figura 4 -	Vendas de antimicrobianos em farmácias privadas no Brasil de janeiro de 2008 a fevereiro de 2018.....	38
Figura 5 -	Vendas de antimicrobianos em farmácias privadas do Brasil de 2008 a 2017 de acordo com mesorregião e macro região	39
Figura 6 -	Mesorregiões que demonstraram efeito significativo da RDC 20/2011 na venda de antimicrobianos.....	41
Figura 7 -	Mesorregiões que não demonstraram efeito significativo da RDC 20/2011 na venda de antimicrobianos.....	41
Figura 8 -	Interação entre cobertura de atenção básica e venda de antimicrobianos antes e após RDC 20/2011, nas mesorregiões 3, 6, 7 e 10	43
Figura 9 -	Interação entre cobertura de atenção básica e venda de antimicrobianos antes e após RDC 20/2011, nas mesorregiões 1, 2, 4, 5, 8 e 9	43
Figura 10 -	Boxplots de indicadores de mortalidade infantil, PIB <i>per capita</i> , estabelecimentos públicos e taxa de desemprego por mesorregião, de 2008 a 2017	44
Figura 11 -	Boxplots de indicadores de cobertura de saúde suplementar, cobertura de atenção básica, taxa de internação hospitalar e número de farmácias privadas por mesorregião, de 2008 a 2017	44
Figura 12 -	Análise da associação entre vendas de amoxicilina e resistência a essa droga em <i>E. coli</i> na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	54
Figura 13 -	Análise de associação de vendas de cotrimoxazol e resistência a essa droga em <i>E. coli</i> na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	54

Figura 14 - Análise de associação de vendas de ciprofloxacina e resistência a essa droga em <i>E. coli</i> na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	55
Figura 15 - Análise de associação de vendas de ciprofloxacina e proporção de isolados de <i>E. coli</i> com fenótipo produtor de ESBL (beta-lactamase de espectro estendido), na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	55
Figura 16 - Análise de associação de vendas de nitrofurantoína e proporção de isolados de <i>E. coli</i> resistentes a essa droga na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	56
Figura 17 - Análise de associação de vendas de cefalexina e proporção de isolados de <i>E. coli</i> resistentes a cefadroxila na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	56
Figura 18 - Análise de associação de vendas de cefalexina e proporção de isolados de <i>E. coli</i> com fenótipo produtor de ESBL (beta-lactamase de espectro estendido), na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016	57
Figura 19 - Análise de associação de vendas de amoxicilina e proporção de isolados de <i>S. pneumoniae</i> (SP) resistentes a penicilina na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2018	59
Figura 20 - Análise de associação de vendas de azitromicina e proporção de isolados de <i>S. pneumoniae</i> (SP) resistentes a eritromicina na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2018	59
Figura 21 - Análise de associação de vendas de cotrimoxazol e proporção de isolados de <i>S. pneumoniae</i> (SP) resistentes à droga na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2018	60

RESUMO

Moura MLN. *Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: determinantes socioeconômicos e implicações na resistência bacteriana* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução – Apesar de políticas governamentais para regulação de vendas de antimicrobianos serem globalmente recomendadas, há escassez de dados acerca de seu impacto na resistência bacteriana, bem como dos determinantes envolvidos na efetividade dessas medidas. No Brasil, a obrigatoriedade de apresentação de receita médica para venda de antimicrobianos em farmácias privadas foi instituída em outubro/2010 pela RDC 44, posteriormente atualizada para RDC 20/2011, com impacto heterogêneo em diferentes áreas do país. **Objetivos** – 1) Avaliar fatores socioeconômicos e indicadores de saúde associados ao impacto da restrição de vendas de antimicrobianos em diferentes áreas do Brasil, chamadas de mesorregiões; 2) Avaliar o impacto da RDC 20/2011 na resistência bacteriana em espécies de importância na comunidade na região metropolitana do estado de São Paulo. **Métodos** – Os dados relacionados à venda dos 11 principais antimicrobianos orais do país de 2008 a 2017 foram obtidos pela empresa *IQVIA Brasil* para 10 mesorregiões. Para cada mesorregião, foi investigada a associação do impacto da restrição de venda com os seguintes indicadores: mortalidade infantil, PIB per capita, taxa de desemprego, número de farmácias por habitante, cobertura de atenção básica, taxa de internação hospitalar, cobertura de saúde suplementar e número de estabelecimentos públicos por habitante. O modelo utilizado para essa análise foi o de série temporal ARIMA ajustado por sazonalidade. Para avaliação do impacto da lei na resistência bacteriana na região metropolitana de São Paulo, foi utilizado um modelo de regressão dinâmica sob abordagem bayesiana, em que foram avaliados 404.558 isolados de *Escherichia coli* (*E. coli*) e 5.797 isolados de *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*). **Resultados** – Houve impacto da RDC 20/2011 em 4 das 10 mesorregiões analisadas, nas quais houve interação significativa da política com a cobertura de atenção básica. A partir da implementação da lei, houve queda da resistência bacteriana a amoxicilina e cotrimoxazol na região metropolitana de São Paulo, com aumento de resistência a ciprofloxacina e aumento de *E. coli* produtora de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) no período. O aumento de vendas de azitromicina a partir de 2013 também foi associado a aumento de resistência em *S. pneumoniae*. **Conclusões** – Este estudo demonstrou que a política governamental para controle de venda de antimicrobianos teve seu impacto associado à cobertura de atenção básica e foi associada a diminuição de resistência bacteriana a amoxicilina e cotrimoxazol na comunidade. Esses achados sugerem a necessidade de acesso a atenção básica para o uso racional de antimicrobianos. Além disso, o aumento de resistência a ciprofloxacina, azitromicina e de bactérias produtoras de ESBL no período do estudo

sugerem consequências indesejadas da política e necessidade de ações concomitantes para evitar tais efeitos.

Descritores: Anti-infecciosos; Política de saúde; Regulamentação governamental; Resistência bacteriana a antibióticos; Medicamento sem prescrição; Uso de medicamentos.

ABSTRACT

Moura MLN. *Impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs in Brazil: socioeconomic determinants and implications for bacterial resistance* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction – Although restricting over the counter (OTC) sales of antimicrobials is recommended globally, there is no data regarding its impact on bacterial resistance and the determinants of its effectivity. In Brazil, over-the counter sales were common until November 2010 when a national restrictive policy requiring medical prescription for sale of antimicrobials was implemented (RDC 44, updated for RDC 20/2011). However, this impact was restricted to some areas. **Objectives** – 1) to evaluate the impact of restricting OTC antibiotic sales in different areas in Brazil, called mesoregions, and its association with healthcare and socioeconomic determinants (SED); 2) to evaluate the impact of the national policy on bacterial resistance in metropolitan region of Sao Paulo. **Methods** – Data from the 11 most sold oral antimicrobials were obtained from *IQVIA Brazil*. For each mesoregion, association between antimicrobial sales and the following healthcare indicators and SED was analyzed: infant mortality, income per capita, unemployment rate, number of private pharmacies per inhabitant, primary healthcare coverage, hospital admission rate, supplementary healthcare coverage, and number of public health establishments per inhabitant. The impact of restrictive policy and its interaction with SED and healthcare indicators was analyzed using an ARIMA model adjusted for seasonality. Association between antimicrobial sales and resistance in metropolitan region of Sao Paulo was evaluated for 404,558 isolates of *Escherichia coli* (*E. coli*) and 5,797 isolates of *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) through a dynamic regression model using Bayesian approach. **Results** – The restrictive policy had a significant impact on antimicrobial sales in four of ten mesoregions analyzed. In these areas, after the policy, an increase in primary healthcare coverage was associated with decrease of antimicrobial sales in private pharmacies. In metropolitan region of Sao Paulo, decrease in amoxicillin and cotrimoxazole sales after the policy was followed by significant drop in resistance for both species. However, there was increase in ciprofloxacin resistance and extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producer *E. coli* in the study period. Azithromycin sales raised after 2013 and were associated with increased erythromycin resistance in *S. pneumoniae*. **Conclusions** – This study demonstrated that the impact of a national policy for restricting OTC antibiotic sales was associated with primary healthcare coverage in different areas and was implicated in drop in bacterial resistance for amoxicillin and cotrimoxazole. These findings highlight that access to healthcare is necessary to improve antibiotic use. Moreover, the raising in resistance to ciprofloxacin, azithromycin and ESBL-producers bacteria

suggest unintended consequences of the policy and need for multifaceted approaches to avoid them.

Descriptors: Anti-infective agents; Health policy; Government regulation; Antibacterial drug resistance; Non-prescription drugs; Drug utilization.

1 INTRODUÇÃO

Capítulo 1: INTRODUÇÃO

1.1 RESISTÊNCIA MICROBIANA

Desde a comercialização da penicilina em 1941, os antimicrobianos são considerados drogas vitais para o tratamento de infecções, tendo contribuído para salvar milhares de vidas ao longo das últimas décadas ⁽¹⁾. Entretanto, a resistência de microrganismos a essas drogas tem sido uma preocupação crescente, sendo considerada um grave problema de saúde pública pela Organização Mundial de Saúde (OMS), com necessidade de intervenções urgentes ⁽²⁾.

A resistência a antimicrobianos é definida como a capacidade de bactérias, fungos, vírus ou parasitas de sobreviverem ou não terem seu crescimento inibido pelo uso de antimicrobianos, o que aumenta a dificuldade de tratamento de infecções. O termo “resistência microbiana” é utilizado como uma designação mais ampla que o termo resistência bacteriana, que se refere a resistência de bactérias ao uso de antibióticos, não se abrangendo a outros patógenos. A ocorrência de resistência microbiana está relacionada a aumento de custo e período de hospitalização, bem como aumento de falhas de tratamento e maior morbidade e mortalidade de pacientes ⁽³⁾.

Os microrganismos podem apresentar resistência intrínseca ou adquirida a determinadas drogas. A resistência intrínseca é um fenômeno relacionado ao genoma bacteriano, que ocorre naturalmente independentemente da exposição a antimicrobianos. Já a resistência adquirida é um fenômeno de maior preocupação na prática clínica, e ocorre quando um microrganismo previamente suscetível se torna resistente a uma determinada droga. Em alguns cenários, a aquisição de resistência ocorre de maneira extensa, tornando a ocorrência de bactérias resistentes a mais de 3 classes de antimicrobianos – chamadas de multidroga-resistentes, cada

vez mais frequente ⁽⁴⁾. Devido ao fato de muitos antimicrobianos pertencerem à mesma classe de drogas, a resistência a um agente específico pode levar à resistência de várias outras drogas relacionadas.

Atualmente, infecções por microrganismos resistentes a antimicrobianos contribuem para aproximadamente 5 milhões de mortes por ano ⁽⁵⁾ e estima-se que, até 2050, a resistência microbiana será responsável por até 10 milhões de óbitos por ano ⁽⁶⁾. A emergência de microrganismos multirresistentes é usualmente demonstrada no ambiente hospitalar, mas tem ocorrido também em infecções comunitárias ⁽⁷⁻⁹⁾. Resistência em *Mycobacterium tuberculosis*, *Neisseria gonorrhoeae* e anti-maláricos está disseminada em vários países ⁽⁹⁻¹²⁾. Em 2017, a OMS publicou uma lista de patógenos prioritários que representam uma grande ameaça à saúde humana e devem ser considerados para o desenvolvimento de novos antimicrobianos. Os patógenos gram negativos resistentes a carbapenêmicos são considerados agentes de máxima prioridade, bem como as enterobactérias produtoras de beta-lactamases de espectro estendido (ESBL); alguns agentes comunitários, como a *Neisseria gonorrhoea* resistente a cefalosporinas e quinolonas e *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) resistente a penicilina também fazem parte da lista como alta e média prioridade, respectivamente ⁽¹³⁾.

O uso de antimicrobianos é considerado um dos principais fatores para surgimento de resistência adquirida, dado que um aumento de exposição a essas drogas favorece a criação de pressão seletiva e permite que bactérias que tenham adquirido mutações de resistência se sobressaiam em relação a outras. Acredita-se que a resistência a antimicrobianos pode ocorrer tanto pelo uso excessivo dessas medicações quanto pelo uso insuficiente, muitas vezes causado pela falta de acesso a tratamentos ou de suporte financeiro para completar seu curso ^(14, 15). A prescrição de antibióticos para o tratamento de infecções virais e o uso de antibióticos de largo espectro em detrimento de espectros menores também são fatores que contribuem para a ocorrência de resistência microbiana ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Os determinantes para resistência microbiana incluem também o uso de antimicrobianos em animais domésticos, animais de corte e agricultura, além do uso em humanos. Em animais, antibióticos são usados muitas vezes para prevenir infecções, para impedir sua disseminação em rebanhos ou como estimuladores de crescimento. Bactérias resistentes podem circular em populações humanas e animais, através de alimentos ou pelo ambiente. Dada a interdependência desses setores, as ações para controle da resistência microbiana devem demandar esforços em perspectiva mais ampla e multiprofissional, o que é chamado de Saúde Única ^(19, 20).

O impacto econômico da resistência microbiana pode resultar em aumento de custo em saúde, e dano aos sistemas de saúde e sustento, levando a aumento de níveis de pobreza e inequidade. Browne et al demonstraram importantes disparidades de consumo de antimicrobianos em diferentes regiões do mundo, refletindo tanto uso excessivo quanto falta de acesso a esses medicamentos. Enquanto países desenvolvidos demonstraram estabilidade no consumo de 2000 a 2018, países em desenvolvimento tiveram 76% de aumento de consumo dessas medicações nesse período ⁽²¹⁾.

Diferentes taxas de consumo de antibióticos podem ocorrer devido a diferenças na incidência de doenças infecciosas, na disponibilidade de alguns antimicrobianos em determinados locais e características dos pacientes, bem como aspectos culturais. Estudos em vários países já demonstraram que, por exemplo, pacientes saem mais satisfeitos do atendimento médico em que antibióticos são prescritos, mesmo que para tratamentos de infecções virais ⁽²²⁾. A prescrição e dispensação de antimicrobianos por profissionais de saúde pode sofrer interferência desses fatores, bem como do grau de atualização dos profissionais no tema e interferência de estratégias de marketing ou benefícios financeiros oferecidos pela indústria farmacêutica ^(2, 23).

Harbarth & Samore (2005) discutiram os determinantes que poderiam influenciar o futuro epidemiológico da resistência microbiana ⁽²³⁾:

- Virulência, transmissibilidade e *fitness* de patógenos;
- Avanços em métodos diagnósticos, que podem agilizar a identificação de agentes, fazendo com que se diminua o espectro de antimicrobianos utilizados;
- Padrões de prescrição, que podem ser influenciados por questões técnicas, culturais, comportamentais, comerciais;
- Novos tratamentos e tecnologias como quimioterápicos, transplantes de órgãos sólidos e células hematopoiéticas, bem como o aumento da expectativa de vida, que podem levar a uma maior suscetibilidade de pacientes a infecções;
- Ameaças globais, como por exemplo a pandemia de COVID-19, que influenciou o uso de antimicrobianos em diversos serviços de saúde ⁽²⁴⁾;
- Globalização, fazendo com que deslocamentos humanos, de animais e alimentos permitam uma disseminação muito maior de genes de resistência;
- Desenvolvimento e disponibilidade de vacinas;
- Medidas de controle de infecção: vigilância e identificação precoce de microrganismos resistentes, juntamente com boas práticas de higienização das mãos e adesão a equipamentos de proteção individual;
- Políticas governamentais de controle de uso de antimicrobianos como, por exemplo, a restrição de venda mediante apresentação de prescrição médica.

A influência de todos esses aspectos faz com que o combate a resistência bacteriana represente um desafio a ser combatido em várias frentes e com necessidade de esforços de múltiplos órgãos de âmbito internacional e nacional.

1.2 INICIATIVAS INTERNACIONAIS PARA O COMBATE À RESISTÊNCIA MICROBIANA

A Resolução da Assembleia Mundial de Saúde em 1998 ⁽⁷⁾ encorajou os países a desenvolver medidas para uso apropriado e custo-efetivo de antimicrobianos, a proibir a dispensação de antimicrobianos sem prescrição por um profissional de saúde qualificado, a melhorar as práticas para prevenção da transmissão de infecções e conseqüentemente a disseminação de patógenos resistentes, bem como fortalecer as legislações para prevenir a produção, venda e distribuição de antimicrobianos falsificados e a venda de antimicrobianos pelo mercado informal. Os países também foram encorajados a desenvolver sistemas sustentáveis de detecção de patógenos resistentes, monitorar a quantidade e padrões de uso de antimicrobianos e o impacto das medidas de controle.

Desde a resolução da Assembleia Mundial de 1998, vários países têm expressado uma preocupação crescente acerca da resistência antimicrobiana e alguns deles desenvolveram planos nacionais de ação para lidar com o problema ⁽¹³⁾. Em 2010, a OMS, juntamente com a Organização das Nações Unidas para Agricultura e Alimentação (FAO), a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e, mais tarde, o Programa das Ações Unidas para o Meio Ambiente (PNUMA) formaram uma colaboração tripartite para combater a resistência microbiana, elaborando diversos encontros e documentos em conjunto para coordenação de ações ⁽²⁵⁾. Em 2013, o Fórum Econômico Global classificou a resistência microbiana como um risco à saúde humana ⁽²⁶⁾.

Em 2015, a OMS, juntamente com as outras entidades da colaboração tripartite, publicou o Plano de ação global em resistência microbiana. Tal documento enfatiza a necessidade de ações imediatas e em larga escala para evitar o surgimento de uma era pós antibiótico, na qual infecções comuns (como pneumonia, malária, disenteria) passem a não ter

tratamentos efetivos e disponíveis, com aumento importante de morbimortalidade. O plano apresenta cinco objetivos estratégicos ⁽²⁾:

- Comunicação, educação e treinamento efetivos para melhorar a conscientização e o entendimento sobre resistência microbiana;
- Fortalecer o conhecimento e evidência baseada em vigilância e pesquisa;
- Reduzir a incidência de infecções através de saneamento efetivo, higiene e medidas de prevenção;
- Otimizar o uso de antimicrobianos na medicina humana e animal;
- Desenvolver um *case* econômico para investimento sustentável que leve em conta a necessidade de todos os países e investimentos em novas tecnologias médicas, ferramentas diagnósticas, vacinas e outras intervenções.

O objetivo do plano é garantir continuidade de tratamento e prevenção de doenças infecciosas com medicamentos efetivos e seguros, que tenham controle de qualidade, que sejam usados de forma responsável e que estejam disponíveis para quem precisa. Para isso, a OMS destaca a necessidade de políticas efetivas de controle de uso de antimicrobianos em humanos, na medicina veterinária e na produção de alimentos, dado que em diversos países a comercialização dessas drogas ocorre sem prescrição por profissionais de saúde ou médicos veterinários.

Nesse sentido, a OMS incentivou a elaboração de planos nacionais de combate à resistência microbiana pelos estados membros. Esses planos deveriam seguir os seguintes princípios: engajamento Inter setorial e multidisciplinar (envolvimento de saúde humana, veterinária, agricultura, segurança alimentar e desenvolvimento econômico); prioridade nas medidas de prevenção; acessibilidade a drogas, tecnologias de prevenção, ferramentas diagnósticas e serviços de saúde; sustentabilidade; definição de prioridades para implementação.

Dentro da estratégia de otimização do uso de antimicrobianos estão:

- A prescrição e dispensação dessas drogas por profissionais qualificados;
- Autorização de venda de antimicrobianos considerados seguros, eficazes e com controle de qualidade;
- Desenvolvimento e implementação de uma lista de antimicrobianos essenciais e protocolos que guiem a comercialização e prescrição desses medicamentos;
- Capacidade laboratorial de identificação de patógenos e seu perfil de susceptibilidade;
- Provisão de programas de uso racional de antimicrobianos (*Stewardship*) que monitorem e promovam a otimização do uso desses medicamentos em nível local e nacional;
- Identificação e eliminação de incentivos a setores que encorajam o uso inapropriado de antimicrobianos;
- Regulação efetiva e obrigatória para licenciamento, distribuição, uso e controle de qualidade de antimicrobianos usados na medicina humana e veterinária, incluindo uma estratégia para preservação de novos antimicrobianos;
- Políticas de uso de antimicrobianos em animais de ambiente aquático e terrestre.

Em 2017, o Comitê de Especialistas da OMS sobre a Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais desenvolveu um sistema de classificação para 180 antimicrobianos conhecido como *AWARe* (*Access, Watch* ou *Reserve*)⁽²⁷⁾. Os antimicrobianos classificados como *Access* incluem antibióticos que têm atividade contra uma ampla gama de patógenos suscetíveis que são mais prevalentes e um menor potencial para desenvolver resistência em relação a outros antimicrobianos; esse grupo inclui 48 antibióticos, incluindo amoxicilina, cefadroxila, doxiciclina, sulfametoxazol-trimetoprim (cotrimoxazol), e nitrofurantoína. Os antimicrobianos do grupo *Watch* incluem drogas de maior potencial de resistência, que devem ser priorizadas

em programas de *stewardship* e monitoramento de drogas. Esse grupo inclui 110 drogas, incluindo azitromicina, ceftriaxona, ciprofloxacina, levofloxacina, meropenem e vancomicina. O grupo *Reserve* inclui drogas que devem ser reservadas para o tratamento de bactérias multidroga-resistentes. Tais drogas devem ser tratadas como o último recurso disponível para o tratamento de síndromes infecciosas, para quadros clínicos e cenários específicos, quando todas as alternativas falharem ou não podem ser realizadas. Tais drogas devem ser protegidas e monitoradas nacional e internacionalmente para preservação de sua efetividade; exemplos que fazem parte desse grupo são polimixina, ceftazidima/avibactam, daptomicina e linezolida.

Em novembro de 2020, o Grupo de Líderes Globais em Resistência Antimicrobiana foi criado com o objetivo de catalisar a atenção global e esforços para combater a resistência microbiana em todos os setores ⁽²⁸⁾. Dentre os objetivos desse grupo, estão sustentar ações políticas no combate a resistência microbiana, mobilizar recursos financeiros para os planos de ação nacionais e melhorar a vigilância e monitoramento do uso de antimicrobianos.

Em 2022, a OMS divulgou um documento com 4 estratégias prioritárias para o combate a resistência microbiana ⁽²⁹⁾:

- Desenvolver uma visão comum, alinhamento e propósito entre as lideranças;
- Mitigar o impacto da resistência microbiana na saúde pública;
- Pesquisa e desenvolvimento para prevenir e combater a resistência microbiana;
- Monitorar o impacto da resistência microbiana e resposta global.

Tais estratégias têm o objetivo de gerar indicadores concretos para avaliação da efetividade do Plano de ação global de combate à resistência bacteriana.

Apesar de todas as iniciativas realizadas ao longo das últimas décadas para combater a resistência microbiana, os avanços nesse sentido permanecem lentos, seja pela dificuldade de monitoramento adequado em níveis nacionais e regionais, seja pela dificuldade de envolvimento e alinhamento de todos os órgãos interessados.

1.3 INICIATIVAS NACIONAIS PARA O COMBATE À RESISTÊNCIA MICROBIANA

No Brasil, em consonância com a crescente preocupação com a resistência microbiana no mundo, A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), órgão brasileiro que controla a qualidade e segurança das medicações no país, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) e com a Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS/MS, criou em 2005 a “Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde” (Rede RM) ⁽³⁰⁾. A partir da criação dessa rede, serviços de saúde sentinela passaram a notificar o perfil dos principais agentes de infecções primárias de corrente sanguínea em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Em 2010, foram definidos os critérios diagnósticos nacionais para notificação das Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS). A partir de 2012, a notificação foi ampliada para todas as UTIs que possuíam mais de 10 leitos.

Em 2009, por meio da Portaria nº. 629/2009, foi instituída a Comissão de Assessoria Técnica em Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM) com o objetivo de assessorar a Diretoria Colegiada da ANVISA e o Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana (CURAREM) na elaboração de normas e medidas para o monitoramento, controle e prevenção da resistência microbiana em serviços de saúde no Brasil. A comissão se transformou em Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, instituída pela Portaria Nº 1.237, de 23 de agosto de 2012 ⁽³¹⁾, constituída por 7 titulares e 8 suplentes

que são renovados a cada 3 anos. Em 2013, foi instituída a Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Portaria GM/MS nº 3120/2013 e TED nº 03/2014), composta pelos laboratórios centrais de Saúde Pública do Piauí, Paraná, São Paulo e Distrito Federal, com o objetivo de fortalecer ações nacionais de vigilância e monitoramento.

Em 2017, a ANVISA publicou o Plano Nacional para a Prevenção e Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde, direcionado pelos objetivos estratégicos do Plano de Ação Global da OMS publicado em 2015. O plano inclui a elaboração de diretrizes para uso racional de antimicrobianos e protocolos de prevenção de IRAS, educação continuada de gestores e profissionais de saúde e divulgação de informações sobre resistência microbiana de modo a abranger toda a sociedade ⁽³²⁾. No mesmo ano, foi publicada a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, com o objetivo de orientar os profissionais de saúde na elaboração e implementação desses programas ⁽³³⁾.

Em 2018, foi lançado o Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle de Resistência aos Antimicrobianos no âmbito da Saúde Única, que ampliou os objetivos do Plano de 2017 pelo envolvimento Inter setorial, sendo construído em parceria com Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação e Casa Civil ⁽³⁴⁾. No mesmo ano, o país iniciou um piloto para reportar dados ao Sistema de Vigilância de Resistência Microbiana Global da OMS (GLASS – *Global Antimicrobial Resistance Surveillance System*), no intuito de finalmente estruturar um sistema de vigilância nacional de resistência microbiana que abrangesse microrganismos comunitários e hospitalares ⁽³⁵⁾. Atualmente, 17 centros no país reportam dados para o GLASS, sendo 5 hospitais, 6 centros ambulatoriais e 6 unidades mistas.

Apesar do surgimento das políticas de abrangência nacional com o objetivo de otimizar o uso de antimicrobianos em todos os cenários, o monitoramento e a divulgação de dados relacionados ao consumo dessas

drogas ainda são restritos ao ambiente hospitalar. Da mesma forma, programas formais para promoção de uso racional de antimicrobianos (*Stewardship*) também estão implementados prioritariamente em instituições terciárias no país, na maior parte das vezes inseridos dentro dos Serviços de Controle de Infecção Hospitalar. No âmbito da atenção básica, iniciativas de gerenciamento de uso de antimicrobianos são incipientes e foram avaliadas recentemente pelo projeto *Stewardship* Brasil ⁽³⁶⁾.

1.4 A REGULAÇÃO DE VENDA DE ANTIMICROBIANOS

Prescrição inapropriada e auto-medicação são fatores contribuintes para o uso inadequado de antimicrobianos, que podem promover resistência bacteriana. Devido a isso, a OMS recomenda políticas de regulamentação de uso dessas drogas, as quais envolvem mudanças em práticas de reembolso, incentivos financeiros e restrição de venda.

Em países em desenvolvimento, a venda de antimicrobianos sem apresentação de receita médica era uma prática comum. Nas últimas décadas, alguns países da América Latina implementaram a obrigatoriedade de retenção de receita médica para a venda dessas medicações. No Chile, a política de regulamentação foi implementada em 1999; na Colômbia, a política foi implementada em 2005 apenas para a cidade de Bogotá; em ambos os países, essa medida foi aplicada juntamente com campanhas populacionais de conscientização de uso de antimicrobianos, demonstrando diminuição no consumo dessas drogas no setor privado do Chile, mas pouco impacto na Colômbia ⁽³⁷⁾.

Na Venezuela, houve publicação da lei de regulamentação em 2006 apenas para determinados grupos de antibióticos (quinolonas, macrolídeos, lincosaminas, cefalosporinas de 3ª geração e rifampicina). Nesse país, não se observou impacto da regulamentação no consumo dessas drogas ⁽³⁸⁾. Já no México, a regulamentação de vendas foi implementada em 2010,

havendo um aumento da tendência de queda de consumo que já vinha acontecendo no país ⁽³⁹⁾.

1.4.1 Regulação da venda de antimicrobianos no Brasil

No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) foi implementado a partir da lei 8080 de 1990. A partir da sua criação, todos os cidadãos brasileiros passaram a ter direito à saúde, o que é chamado de princípio da Universalidade. Uma das principais características da gestão do SUS é sua descentralização, fazendo com que a responsabilidade da execução de programas e projetos de saúde seja dos municípios. Nos municípios, os programas de atenção primária à saúde são compostos principalmente pela Estratégia de Saúde da Família (ESF), que consiste em times de saúde compostos por profissional de medicina, um profissional de enfermagem, um auxiliar de enfermagem e 4 a 6 agentes comunitários de saúde. Cada time de ESF é responsável pela assistência de 600 a 1000 famílias, promovendo ações de promoção e prevenção à saúde e integração com serviços especializados que se façam necessários. Apesar de a ESF ser a estratégia prioritária no SUS, ela coexiste com serviços de saúde tradicionais, que englobam apenas atendimento médico ou de enfermagem ⁽⁴⁰⁾. Em 2020, aproximadamente 63% da população era assistida pela ESF, enquanto a cobertura de atenção primária era de 76% ⁽⁴¹⁾.

Desde a implementação do SUS, a dispensação de medicações para os usuários da rede pública hospitalar e na atenção primária é vinculada à apresentação de receita médica. As ações de vigilância sanitária de alimentos e medicamentos se fortaleceram com a criação da ANVISA em 1999, órgão vinculado ao Ministério da Saúde. As políticas de dispensação de medicamentos no SUS foram direcionadas pela Política Nacional de Medicamentos ⁽⁴²⁾, ampliada posteriormente com a Política Nacional de Assistência Farmacêutica em 2004 ⁽⁴³⁾. Além disso, a partir de 2004, por meio do Decreto 5090 de 20/05/2004 foi instituído o “Programa Farmácia Popular do Brasil”, que incluiu a implantação da Rede Farmácia Popular do

Brasil, com a venda de medicamentos a baixo custo mediante a apresentação de prescrição médica, incluindo antimicrobianos. Esse programa surgiu primeiramente em capitais como Rio de Janeiro, São Paulo e Salvador, sendo incorporado progressivamente por outras cidades, havendo atualmente 559 farmácias inscritas no programa no país ⁽⁴⁴⁾.

Apesar de todo cidadão brasileiro ter direito ao atendimento no sistema público de saúde, parte da população faz uso da rede privada para atendimento. O sistema de saúde formado por clínicas privadas, hospitais e farmácias privadas no Brasil é chamado de Sistema de Saúde Suplementar. Em 2008, 20,8% da população possuía plano de saúde, número que aumentou para 24,2% em 2018 ⁽⁴⁵⁾.

Apesar de haver recomendação formal da obrigatoriedade da prescrição médica para a venda de antimicrobianos em farmácias privadas, nenhuma fiscalização era aplicada a esses estabelecimentos no Brasil, havendo uma política mais liberal para o uso de antimicrobianos na comunidade. Em revisão de trabalhos publicados de 1990-2009, estimava-se que 46% dos antimicrobianos consumidos no Brasil eram obtidos sem prescrição médica ⁽⁴⁶⁾. Em 26 de outubro de 2010, A ANVISA estabeleceu uma resolução (RDC 44) que determinou a retenção obrigatória da prescrição médica para a venda de antimicrobianos, com prazo de 180 dias para o cumprimento de tal resolução pelos estabelecimentos farmacêuticos, fossem eles públicos ou privados ⁽⁴⁷⁾. Em 05 de maio de 2011, a ANVISA estabeleceu que os antimicrobianos vendidos em farmácias privadas fossem incluídos no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), que permite melhor monitoramento da compra e venda dessas medicações; na ocasião, a RDC 44 foi atualizada para RDC 20/2011, denominação que será dada para a política de restrição de vendas de antimicrobianos neste trabalho.

O impacto da resolução no Brasil foi demonstrado por Santa-Ana-Telez et al, que descreveram uma diminuição na tendência crescente da venda de antimicrobianos no período após a sua implementação, comparado

com o período antes da lei ⁽³⁸⁾. Posteriormente, demonstramos que a lei não teve impacto na venda de antimicrobianos na rede pública do país ⁽⁴⁸⁾, justificado pelo fato de que, nesses serviços, a dispensação de antimicrobianos é vinculada à apresentação de receita médica desde o surgimento do SUS. Já no serviço privado, houve variação estatisticamente significativa na tendência de venda global de antimicrobianos após a implementação da lei. Observou-se, no entanto, que esse impacto ocorreu de maneira heterogênea no país, sendo maior nas macrorregiões de melhores índices socioeconômicos – Sul e Sudeste, comparados com as macrorregiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. Com relação à análise microrregional, foi observado que houve maior impacto nas capitais do país, quando comparado ao conjunto de municípios em cada estado excluindo-se as capitais. Esses resultados sugerem que o impacto da estratégia de restrição de vendas de antimicrobianos seja influenciado por determinantes socioeconômicos.

Kliemann et al. ⁽⁴⁹⁾ compararam o uso de antimicrobianos nas mesorregiões do estado de São Paulo e sua correlação com fatores socioeconômicos, como analfabetismo, coeficiente Gini, renda per capita, percentual de urbanização e número de estabelecimentos de saúde por habitante. Tais variáveis não apresentaram boa correlação com o impacto da lei nesse estudo. Esses resultados, no entanto, não podem ser extrapolados para as outras regiões e estados do país, visto que São Paulo é o estado mais rico do Brasil e com maior homogeneidade em relação aos índices estudados.

Apesar de alguns estudos em países desenvolvidos terem correlacionado o consumo de antimicrobianos com fatores socioeconômicos e resistência bacteriana ⁽⁵⁰⁻⁵²⁾, não há dados referentes ao impacto da restrição de vendas de antimicrobianos nesses dois tópicos.

Nossa hipótese é que a redução de consumo de antimicrobianos a partir da implementação da RDC 20/2011 foi influenciada por fatores socioeconômicos e que essa redução tenha causado diminuição na

resistência bacteriana em espécies isoladas de pacientes provenientes da comunidade.

2 OBJETIVOS

Capítulo 2: OBJETIVOS

2.1 OBJETIVOS GERAIS

- 2.1.1 Avaliar fatores socioeconômicos e indicadores de saúde associados ao impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil (Estudo 1);
- 2.1.2 Avaliar o impacto da política de restrição de venda de antimicrobianos (RDC 20/2011) na resistência bacteriana em espécies de importância na comunidade na região metropolitana de São Paulo (Estudo 2).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 2.2.1 Determinar se houve redução de venda de antimicrobianos em 10 áreas do Brasil, chamadas de mesorregiões, a partir da implementação da RDC 20/2011;
- 2.2.2 Investigar a associação da RDC 20/2011 com indicadores socioeconômicos e indicadores de cobertura de saúde nas 10 mesorregiões estudadas;
- 2.2.3 Avaliar a associação entre a implementação da RDC 20/2011 e resistência bacteriana a amoxicilina, cotrimoxazol, cefalexina e nitrofurantoína em isolados de *Escherichia coli* (*E. coli*) provenientes de serviços ambulatoriais da região metropolitana de São Paulo;
- 2.2.4 Avaliar a associação entre a implementação da RDC 20/2011 e resistência bacteriana a penicilina, cotrimoxazol e eritromicina em isolados de *S. pneumoniae* provenientes do estado de São Paulo.

3 MÉTODOS

Capítulo 3: MÉTODOS

3.1 ÁREAS DE ESTUDO

3.1.1 Área de estudo 1

O Brasil é um país com uma população estimada de 214.923.161 habitantes no ano de 2022, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE) ⁽⁵³⁾. Seu território é dividido em cinco regiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul) e em 26 estados e o Distrito Federal, onde se localiza a capital Brasília. Existem ainda 39 regiões metropolitanas e 5.568 municípios.

3.1.2 Área de estudo 2

A região metropolitana de São Paulo é a maior da América Latina, sendo o maior polo industrial e comercial do Brasil. Ela conta com a cidade de São Paulo e outros 38 municípios, com uma área de 7.946 km² e uma população de 21,6 milhões de habitantes ⁽⁵³⁾. O índice de desenvolvimento humano dessa região é de 0,78, elevado em comparação com o restante do país (0,75). O estado de São Paulo tem a maior taxa de médicos por 1.000 habitantes (2,81) e 38% da população tem seguro saúde privado, comparado com 24% no restante do país ⁽⁵⁴⁾.

3.2 ANÁLISE DE VENDA DE ANTIMICROBIANOS

Foi analisada a venda global dos 11 antimicrobianos orais mais vendidos no país em farmácias privadas durante o período de janeiro de 2008 a dezembro de 2017. Os dados de consumo de antimicrobianos de 2008 a 2012 foram obtidos a partir da companhia *IQVIA Brasil*, responsável pela auditoria de venda de antimicrobianos em 98% da área de estudo. A

empresa forneceu todos os registros de venda de antimicrobianos realizados nesse período e, para fins de análise, inferiu-se que a quantidade de antimicrobianos vendida foi consumida no ano de referência. O consumo mensal de antimicrobianos de 2013 a 2017 foi fornecido pelo laboratório Pfizer, o qual também obteve os dados de consumo de antimicrobianos da *IQVIA Brasil*. Como a empresa responsável pelos dados enviou inicialmente as informações até dezembro/2012 e depois a partir de março/2013, não foram considerados os meses de janeiro/2013 e fevereiro/2013 no estudo. O laboratório Pfizer forneceu os dados referentes apenas a farmácias privadas, mediante acordo de cooperação, não tendo qualquer interferência no desenho do estudo, análise e interpretação dos dados.

Os estabelecimentos públicos, representados pelas Unidades Básicas de Saúde, ambulatórios e hospitais públicos foram excluídos da análise porque estes estabelecimentos já exigiam prescrição médica para fornecimento de antimicrobianos. No Brasil, esses estabelecimentos representam 40,8% das instituições de saúde, mas são responsáveis pela assistência de 75,8% da população. Em São Paulo, tais estabelecimentos representam 14,5% dos estabelecimentos de saúde e são responsáveis por assistência de 61% da população ⁽⁴⁵⁾.

Além da venda anual global de antimicrobianos no país, os dados mensais da venda de antimicrobianos foram avaliados para áreas menores, que chamaremos de mesorregiões. Tais áreas foram divididas pela *IQVIA Brasil* de acordo com fins comerciais, portanto não obedecem à divisão geográfica por mesorregiões definida pelo IBGE. Os dados de vendas de antimicrobianos fornecidos a partir de 2013 pelo laboratório Pfizer obedeceu à mesma divisão, não sendo possível desmembrá-los individualmente em áreas menores, com exceção do estado de São Paulo, que pode ser desmembrado em região metropolitana e interior. As mesorregiões avaliadas foram (Figura 1):

- Mesorregião 1: Estados do Pará, Amapá, Rondônia, Roraima, Acre, Amazonas (Região Norte);

- Mesorregião 2: Distrito Federal e Estados de Goiás, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul (Distrito Federal e Região Centro-Oeste);
- Mesorregião 3: Estados do Ceará, Maranhão, Piauí (Região Nordeste);
- Mesorregião 4: Estados de Pernambuco, Alagoas, Paraíba, Rio Grande do Norte (Região Nordeste);
- Mesorregião 5: Estados de Bahia e Sergipe (Região Nordeste);
- Mesorregião 6: Estado de Minas Gerais (Região Sudeste);
- Mesorregião 7: Estados de Rio de Janeiro e Espírito Santo (Região Sudeste);
- Mesorregião 8: Estado de São Paulo (Região Sudeste); para o Estudo 2 essa mesorregião foi desmembrada para o uso de dados referentes à região metropolitana;
- Mesorregião 9: Estados de Paraná e Santa Catarina (Região Sul);
- Mesorregião 10: Estado do Rio Grande do Sul (Região Sul).



Figura 1 - Mapa do Brasil com classificação por mesorregiões utilizada no estudo

O consumo de antimicrobianos foi determinado a partir do número de doses diárias definidas (DDD) por 1.000 habitantes-dia (DID) para cada antibiótico, que indica a quantidade média de determinado antibiótico que uma dada população consome diariamente, segundo a *Anatomic Therapeutic Chemical (ATC)* ⁽⁵⁵⁾. A fórmula para o cálculo do consumo segue abaixo:

$$\text{DDD}/1000 \text{ habitantes-dia (DID)} = [\text{quantidade de antibiótico vendida no mês (gramas)} \times 1000] / [30 \text{ dias} \times \text{DDD padrão da droga} \times \text{população no mês de referência}]$$

Para análise do impacto da resolução instaurada em outubro de 2010, foram avaliados os onze antimicrobianos mais consumidos no país, verificando-se a variação de seu consumo em dois períodos: o período pré-resolução, que incluiu o consumo de janeiro de 2008 a outubro de 2010; e o período pós resolução, referente ao período de novembro de 2011 a dezembro 2017. Os índices mensais de venda de antimicrobianos nesse período foram avaliados para cada mesorregião. As estimativas populacionais ao longo do tempo para cada área foram extraídas a partir de dados do IBGE para cada ano ⁽⁵³⁾.

3.3 ANÁLISE DE DETERMINANTES SOCIOECONÔMICOS (ESTUDO 1)

As variações na venda de antimicrobianos nos períodos pré e pós resolução foram comparadas com fatores socioeconômicos relativos às mesorregiões estudadas. Pelo fato de várias mesorregiões corresponderem a áreas não compatíveis com a divisão geopolítica do IBGE, não foi possível o cálculo de Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e índice Gini para essas áreas.

Os indicadores de mortalidade, socioeconômicos e de assistência à saúde avaliados foram extraídos a partir do site do IBGE ⁽⁵³⁾ e Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), órgão pertencente ao Ministério da Saúde do Brasil que disponibiliza informações *online* referentes à assistência à saúde dos municípios do país ⁽⁵⁴⁾. Para regiões com mais de um estado, foram somados os numeradores e denominadores de modo que o cálculo do indicador permanecesse fiel (Tabela 1). Foram tabuladas as seguintes variáveis socioeconômicas para cada mesorregião:

- Produto interno bruto (PIB) *per capita*;
- Taxa de desemprego em maiores de 10 anos;
- Taxa de analfabetismo;
- Mortalidade geral;
- Mortalidade infantil;
- Mortalidade materna;
- Mortalidade por causas evitáveis em menores de 5 anos;
- Mortalidade por causas evitáveis na população de 5 a 74 anos.

Os indicadores de assistência à saúde analisados foram:

- Número de farmácias por 100.000 habitantes;
- Número de estabelecimentos de saúde privados por 100 mil habitantes, que incluem clínicas, laboratórios, hospitais, consultórios e farmácias;
- Número de estabelecimentos públicos de saúde por 100 mil habitantes, que inclui unidades básicas de saúde, centros de atenção especializada, unidades de pronto-atendimento e hospitais de administração pública;
- Número de leitos de internação hospitalar por 1.000 habitantes;

- Número de leitos de internação hospitalar do SUS por 1.000 habitantes;
- Número de leitos de internação hospitalar não-SUS por 1.000 habitantes;
- Número de internações hospitalares por 10.000 habitantes;
- Cobertura de Saúde Suplementar;
- Número de equipes de saúde da família (ESF) por 100 mil habitantes;
- Número de procedimentos ambulatoriais por 1.000 habitantes;
- Cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF);
- Cobertura de Atenção Básica.

A análise de associação desses indicadores com a venda de antimicrobianos foi realizada para cada mesorregião separadamente.

Tabela 1 - Descrição de indicadores socioeconômicos e de cobertura em saúde utilizados de acordo com frequência de coleta do dado, forma de cálculo e fonte

Indicador	Frequência de coleta	Cálculo	Fonte
PIB per capita	anual	Produto interno bruto/população	IBGE
Taxa de desemprego em maiores de 10 anos	anual	Número de pessoas com mais de 10 anos sem ocupação/população economicamente ativa com mais de 10 anos	IBGE
Taxa de analfabetismo	anual	Número de analfabetos com mais de 15 anos/População maior que 15 anos	DATASUS
Mortalidade geral	anual	Número de óbitos/população X 1.000	DATASUS
Mortalidade infantil	anual	Número de óbitos em menores de 1 ano/número de nascidos vivos X 1.000	DATASUS
Mortalidade materna	anual	Número de óbitos por causas maternas/número de nascidos vivos X 100.000	DATASUS
Mortalidade por causas evitáveis em menores de 5 anos	anual	Número de óbitos por causas evitáveis em menores de 5 anos /população residente menor que 5 anos	DATASUS
Mortalidade por causas evitáveis na população de 5 a 74 anos	anual	Número de óbitos por causas evitáveis em pessoas de 5 a 74 anos/população residente de 5 a 74 anos	DATASUS
Número de farmácias privadas/100.000 habitantes	mensal	Número de farmácias registradas/população x 100.000	DATASUS
Número de estabelecimentos de saúde privados/100.000 habitantes	mensal	Número de estabelecimentos de saúde privados/população x 100.000	DATASUS
Número de estabelecimentos públicos de saúde/100.000 habitantes	mensal	Número de estabelecimentos públicos de saúde/população x 100.000	DATASUS
Número de leitos de internação hospitalar/1.000 habitantes	mensal	Número de leitos de internação hospitalar/população x 1.000	DATASUS

continua

Tabela 1 - (conclusão) Descrição de indicadores socioeconômicos e de cobertura em saúde utilizados de acordo com frequência de coleta do dado, forma de cálculo e fonte

Indicador	Frequência de coleta	Cálculo	Fonte
Número de leitos de internação hospitalar do SUS/1.000 habitantes	mensal	Número de leitos de internação hospitalar do SUS/população x 1.000	DATASUS
Número de leitos de internação hospitalar não SUS/1.000 habitantes	mensal	Número de leitos de internação hospitalar não SUS/população x 1.000	DATASUS
Número de internações hospitalares/10.000 habitantes	mensal	Número de internações /população x 10.000	DATASUS
Número de procedimentos ambulatoriais/1.000 habitantes	mensal	Número de procedimentos ambulatoriais/população x 1.000	DATASUS
Cobertura de saúde suplementar	trimestral	Número de pessoas que têm plano de saúde/população x 1.000	ANS
Número de Equipes de Saúde da Família (ESF)/100.000 habitantes	mensal	Número de times de ESF/População x 100.000	DATASUS
Cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF)	mensal	Número de times de ESF x 3.000/população X 100	DATASUS
Cobertura de Atenção Básica (%)	mensal	Número de médicos com 60h semanais de trabalho x 3.000/(número de times de ESF x 3.000)/população X 100	DATASUS

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (<https://ibge.gov.br/>); DATASUS: Departamento de Informática do Sistema de Saúde Único do Brasil: <https://datasus.saude.gov.br/>; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar: <http://www.ans.gov.br/>; ESF: Estratégia de Saúde da Família.

3.4 ANÁLISE DA RESISTÊNCIA BACTERIANA (ESTUDO 2)

Para avaliar o impacto da RDC 20/2011 na resistência bacteriana, analisamos bancos de dados com informações referentes a isolados de *E. coli* e *S. pneumoniae* obtidos de amostras clínicas durante o período de 2008 a 2016 na região metropolitana de São Paulo. As bases de dados utilizadas continham informações de pacientes de todas as idades, de serviços ambulatoriais e hospitalares.

A base de dados de *E. coli* foi obtida a partir de acordo de cooperação da Universidade de São Paulo com o laboratório DASA (Diagnósticos da América). O DASA é o maior centro de diagnósticos do Brasil e da América Latina. No estado de São Paulo, conta com 288 unidades públicas e privadas e realiza 90 milhões de testes por ano, sendo responsável por uma cobertura de 1,8 milhões de pessoas. A base de dados incluiu isolados de *E. coli* provenientes de sangue e urina de pacientes que realizaram coleta na região metropolitana de São Paulo de janeiro de 2008 a dezembro de 2016.

A base de dados de *S. pneumoniae* foi fornecida pelo Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL), localizado na cidade de São Paulo. O IAL é o laboratório nacional de referência para *S. pneumoniae* no Brasil, o qual recebe isolados de uma rede de laboratórios públicos e privados de todo o país. O IAL realiza sorotipagem, teste de susceptibilidade a antimicrobianos, e tipagem molecular de isolados provenientes de doença pneumocócica invasiva. O IAL também é parte do SIREVA, um Sistema de vigilância para doenças bacterianas invasivas implementado em 1993 nas Américas⁽⁵⁶⁾. Essa base continha o perfil de susceptibilidade de isolados de sangue, líquido e secreções respiratórias de todas as faixas etárias no estado de São Paulo, de 2008 a 2018. Para análise do impacto da RDC 20/2011 na resistência em *S. pneumoniae*, levamos em consideração a introdução da vacina pneumocócica 10-valente (PCV10) no Programa Nacional de Imunizações (PNI), que ocorreu em março de 2010⁽⁵⁷⁾.

3.5 TESTES DE SUSCEPTIBILIDADE (ESTUDO 2)

A susceptibilidade ou resistência a um antimicrobiano é definida a partir de testes padronizados e validados por comitês de especialistas. Dentre eles, está o *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AST SC)*, um órgão reconhecido internacionalmente que inclui microbiologistas, infectologistas, farmacêuticos e representantes do governo e da indústria farmacêutica localizados nos Estados Unidos da América. O CLSI tem encontros presenciais bianuais e realiza revisão anual de pontos de corte dos testes que definem resistência ou suscetibilidade aos antimicrobianos ⁽⁵⁸⁾.

Para *E. coli*, os testes de susceptibilidade para cefalotina, amoxicilina, ciprofloxacina, ceftriaxona, nitrofurantoína e cotrimoxazol foram realizados no Laboratório DASA por método automatizado (Vitek2, BioMérieux, Hazelwood, MO), de acordo com critérios do CLSI ⁽⁵⁹⁾. Para análise, assumimos que cepas não susceptíveis eram resistentes.

Em 2010, o CLSI modificou os pontos de corte dos testes que definiam resistência de *E. coli* para ceftriaxona, impedindo a análise direta da associação entre venda de antimicrobianos e resistência a essa medicação. Como a produção de enzimas denominadas beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) são consideradas marcadores de resistência a essa droga, consideramos a detecção de ESBL para avaliar associação entre resistência a ceftriaxona e venda de antimicrobianos ⁽⁶⁰⁾.

Para *S. pneumoniae*, susceptibilidade a eritromicina e cotrimoxazol foi determinada usando-se método de disco difusão. Suscetibilidade a penicilina e ceftriaxona foram realizadas utilizando-se a triagem por disco difusão de oxacilina (OXOID, Basingstoke, England), de acordo com CLSI ⁽⁵⁵⁾. Para isolados resistentes a qualquer droga por disco difusão, a concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada por microdiluição em caldo para confirmação.

3.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade de São Paulo (número 2.608.800). As bases de dados não continham informações pessoais ou identificação dos indivíduos.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo Centro de Estatística Aplicada do Departamento de Estatística do Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo (CEA/IME-USP).

3.7.1 Análise de associação entre a política de restrição de vendas e indicadores socioeconômicos (Estudo 1)

3.7.1.1 Análise de correlação

Devido ao alto número de indicadores socioeconômicos e de cobertura de saúde coletados para as mesorregiões de estudo, foi necessário estudar o coeficiente de correlação entre as variáveis explicativas. Variáveis com alta correlação foram desconsideradas dos ajustes e escolhida a variável mais representativa a partir do critério dos pesquisadores.

As Tabelas 2, 3 e 4 demonstram os coeficientes de correlação de *Spearman* para as variáveis socioeconômicas, de mortalidade e de cobertura de saúde. A partir dessa análise, as variáveis que foram escolhidas para fazer parte da série temporal foram: mortalidade infantil, PIB *per capita*, desemprego, número de farmácias por 100.000 habitantes, cobertura de atenção básica, número de internações por 10.000 habitantes, cobertura de saúde suplementar e número de estabelecimentos públicos por 100.000 habitantes.

Tabela 2 - Coeficiente de correlação de *Spearman* para indicadores de mortalidade utilizados no estudo

	Mortalidade geral	Mortalidade infantil	Mortalidade materna	Mortalidade por causas evitáveis <5 anos	Mortalidade por causas evitáveis 5 a 74 anos
Mortalidade geral	1	-0,614	-0,322	-0,451	0,671
Mortalidade infantil		1	0,74	0,752	-0,204
Mortalidade materna			1	0,611	0,048
Mortalidade por causas evitáveis <5 anos				1	-0,006
Mortalidade por causas evitáveis 5 a 74 anos					1

Tabela 3 - Coeficiente de correlação de *Spearman* para indicadores socioeconômicos utilizados no estudo

	PIB <i>per capita</i>	Taxa de desemprego > 10 anos	Taxa de analfabetismo
PIB <i>per capita</i>	1,000	-0,248	-0,905
Taxa de desemprego > 10 anos		1	0,290
Taxa de analfabetismo			1

Tabela 4 – Coeficientes de correlação de *Spearman* para indicadores de cobertura de saúde utilizados no estudo

	Nº de farmácias/ 100.000 hab.	Nº de estabelecimentos privados / 100.000 hab.	Nº de estabelecimentos públicos / 100.000 hab.	Nº de leitos hospitalares/ 1.000 hab.	Nº de leitos hospitalares do SUS/ 1.000 hab	Nº de internações / 10.000 habitantes	Cobertura de saúde suplementar	Nº de procedimentos ambulatoriais/ 1.000 habitantes	Cobertura da ESF	Cobertura de atenção básica
Nº de farmácias/100.000 hab,	1	0,317	0,43	-0,334	-0,514	0,004	0,046	0,285	0,318	0,409
Nº de estabelecimentos privados de saúde/100.000 hab,		1	-0,078	0,34	-0,027	0,309	0,09	0,758	-0,305	-0,103
Nº de estabelecimentos públicos de saúde /100.000 hab,			1	-0,238	0,144	0,126	-0,061	-0,148	0,847	0,836
Nº de leitos hospitalares/1.000 hab,				1	0,583	0,061	0,062	0,401	-0,266	-0,19
Nº de leitos hospitalares do SUS/1.000 hab,					1	0,299	-0,039	-0,19	0,178	0,176
Nº de internações/10.000 habitantes						1	-0,064	0,035	0,049	0,162
Cobertura de saúde suplementar							1	0,104	-0,066	-0,043
Nº de procedimentos ambulatoriais/1.000 habitantes								1	-0,194	-0,014
Cobertura da ESF									1	0,965
Cobertura de atenção básica										1

Hab,: habitantes; ESF: estratégia de saúde da família

3.7.1.2 Análise de série temporal

Para verificar se a regulamentação foi estatisticamente significativa nas mesorregiões analisadas, foi criada a variável “Flag Lei”, que assume o valor 1 a partir de outubro de 2010, quando a política de restrição entrou em vigor, e zero antes desse período.

A análise foi realizada para venda global de antimicrobianos. Posteriormente, foram realizadas análises específicas para os antimicrobianos amoxicilina, cotrimoxazol e azitromicina isoladamente, enquanto os antibióticos ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina foram agrupados com a denominação de quinolonas.

O modelo utilizado foi o ARIMA (auto-regressivo integrado de médias móveis), ajustado por sazonalidade. Para exemplificar o modelo, segue a equação realizada para análise do efeito da lei e da cobertura de atenção básica (AB) no consumo de antimicrobianos:

$$E(y) = \beta_0 + \beta_1 Flag_{Lei} + \beta_2 CoberturaAB + \beta_3 Flag_{Lei} * CoberturaAB$$

Onde $E(y)$ representa a venda média esperada de antimicrobianos, β_0 representa o intercepto, β_1 , β_2 e β_3 representam os coeficientes estimados de associação (CEA) das respectivas covariáveis (*Flag lei*, cobertura AB e interação de *Flag lei* e cobertura AB). O valor de p menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. Um coeficiente significativo para interação entre a variável “*Flag lei*” e outra covariável sugere que tal covariável foi associada à venda de antimicrobianos após a resolução. O valor positivo do coeficiente indica uma relação direta entre as variáveis (quando uma aumenta, a outra aumenta), enquanto que o valor negativo indica relação inversa. Utilizou-se o software R versão 3.5.1 para análise.

Para verificação da normalidade dos resíduos, foi realizado o teste de Shapiro-Wilk e análise de QQ plot (Figura 2), por meio dos quais não se

rejeitou a hipótese de normalidade. A análise do gráfico ACF indicou não haver correlação entre os resíduos (Figura 3).

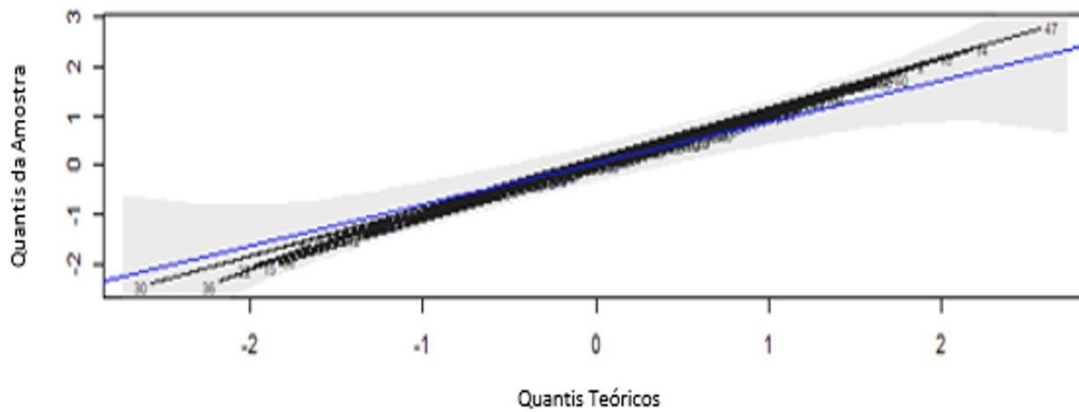


Figura 2 - Gráfico QQ plot para análise dos resíduos, considerando-se todos os antimicrobianos para a mesorregião 8, modelo ARIMA ajustado por sazonalidade

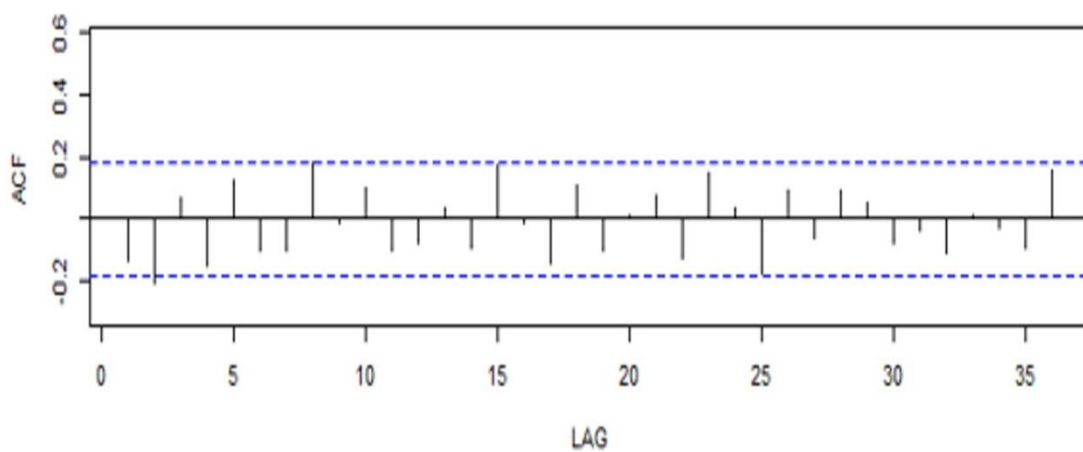


Figura 3 - Gráfico ACF para análise dos resíduos, considerando-se todos os antimicrobianos para a mesorregião 8, modelo ARIMA ajustado por sazonalidade

3.7.2 Análise de associação entre a política de restrição de vendas e resistência bacteriana (Estudo 2)

Foi analisada a associação entre proporção de isolados de *E. coli* resistentes a amoxicilina, cotrimoxazol, ciprofloxacina, nitrofurantoína e cefalotina e as vendas de amoxicilina, cotrimoxazol, ciprofloxacina, nitrofurantoína e cefalexina, respectivamente. A associação entre a proporção de isolados positivos para ESBL e vendas de ciprofloxacina e cefalexina também foi investigada. Para *S. pneumoniae*, foi avaliada a associação de cepas resistentes à penicilina, cotrimoxazol e eritromicina e venda de amoxicilina, cotrimoxazol e azitromicina, respectivamente.

O efeito da RDC 20/2011 na associação entre venda de antimicrobianos e resistência foi analisada por modelo de regressão dinâmica usando método Bayesiano ⁽⁶¹⁾.

O modelo considerado foi:

$$(Y_t - \bar{Y}_0) = \beta_t * (X_t - \bar{X}_0) + \varepsilon_t,$$

$$\beta_{t+1} = \beta_t + W_t,$$

Em que:

t : mês de informação sobre venda ou resistência, ordenado em t ;

Y_t : proporção de resistentes a antimicrobiano no instante t ;

X_t : venda de antimicrobiano no instante t (DID);

\bar{Y}_0 e \bar{X}_0 : resistência e venda médias, respectivamente, para todo período anterior a dezembro de 2010;

β_t : parâmetro que representa o efeito de venda de antimicrobianos na resistência bacteriana no instante t , com a priori $\beta_1 \sim N(0,100)$;

$\varepsilon_t \sim N(0, \sigma_y^2)$ e $W_t \sim N(0, \sigma_{rw}^2)$: ruídos brancos com variâncias σ_y^2 , σ_{rw}^2 ,

respectivamente, considerando as priores:

$$\sigma_y^2 \sim N_{truncada}(0, 100)$$

$$\sigma_{rw}^2 \sim N_{truncada}(0, 100)$$

Para facilitar a interpretação do modelo, foram subtraídas as médias da resistência e da venda, do período entre 2008 e 2010, de suas respectivas séries, possibilitando estimar a diferença entre a relação média de resistência e venda antes da resolução e seu comportamento mensal a partir de janeiro de 2011. Sendo assim, para cada tempo t fixado, β_t positivo representa relação direta entre venda e resistência: se há acréscimo na venda, a resistência aumenta; se há queda na venda, a resistência diminui. Por outro lado, um valor negativo de β_t mostra que há relação inversa entre o comportamento de venda e resistência. Para cada grupo analisado de antimicrobiano versus resistência, o valor do β_t e seu respectivo intervalo de credibilidade foi plotado em um gráfico. O efeito da resolução foi considerado estatisticamente significativo se o intervalo de credibilidade de 95% não incluiu o valor zero. A análise foi realizada com o software R versão 3.5.1.

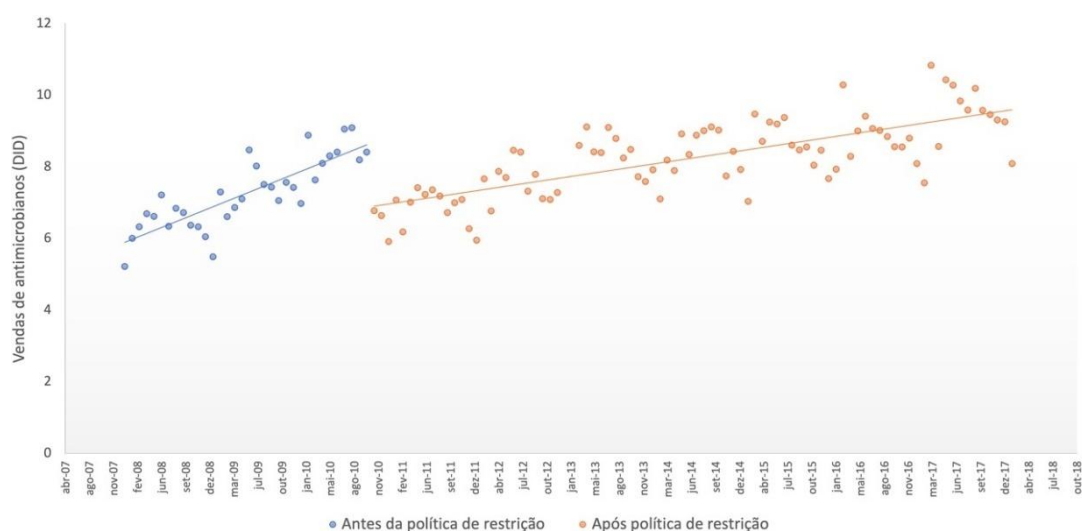
4 RESULTADOS

Capítulo 4: RESULTADOS

4.1 ASSOCIAÇÃO ENTRE VENDAS DE ANTIMICROBIANOS E INDICADORES SOCIOECONÔMICOS E DE COBERTURA DE SAÚDE NO BRASIL (ESTUDO 1)

4.1.1 Variação na venda de antimicrobianos no Brasil após a RDC 20/2011

A Figura 4 demonstra a variação de vendas de antimicrobianos no Brasil no período pré e pós resolução. Observa-se que houve queda na venda logo após a implementação da política, com retorno aos parâmetros anteriores poucos anos após. Os antimicrobianos mais vendidos foram cotrimoxazol e amoxicilina, conforme demonstrado na Tabela 5. As regiões Sul e Sudeste demonstraram maior venda de antimicrobianos quando comparadas às regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (Figura 5).

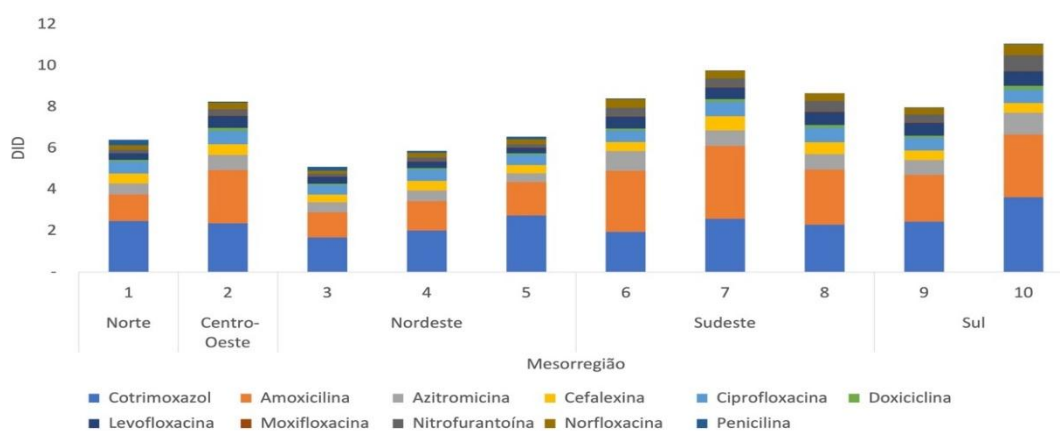


DID: Dose diária definida/1000 habitantes-dia

Figura 4 - Vendas de antimicrobianos em farmácias privadas no Brasil de janeiro de 2008 a fevereiro de 2018

Tabela 5 - Venda de antimicrobianos em farmácias privadas do Brasil de 2008 a 2017 (DDD/1000 habitantes-dia)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Cotrimoxazol	2,11	2,37	2,66	2,04	2,21	2,06	2,42	2,32	2,33	2,47
Amoxicilina	2,01	2,29	2,62	2,36	2,54	1,78	2,14	2,21	2,26	2,55
Azitromicina	0,53	0,60	0,63	0,48	0,49	0,70	0,76	0,79	0,84	0,95
Ciprofloxacina	0,32	0,36	0,44	0,44	0,47	0,60	0,76	0,81	0,81	0,88
Cefalexina	0,28	0,32	0,40	0,40	0,44	0,45	0,58	0,64	0,69	0,66
Levofloxacina	0,29	0,34	0,36	0,38	0,39	0,49	0,58	0,63	0,68	0,71
Nitrofurantoína	0,26	0,30	0,31	0,30	0,31	0,29	0,37	0,40	0,41	0,44
Norfloxacina	0,29	0,34	0,37	0,30	0,30	0,30	0,34	0,33	0,29	0,28
Doxiciclina	0,07	0,08	0,10	0,10	0,11	0,10	0,12	0,13	0,13	0,15
Penicilina	0,12	0,12	0,12	0,09	0,09	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Moxifloxacina	0,02	0,02	0,02	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,02	0,03



DID: Dose diária definida/1000 habitantes-dia.

Figura 5 - Vendas de antimicrobianos em farmácias privadas do Brasil de 2008 a 2017 de acordo com mesorregião e macro região

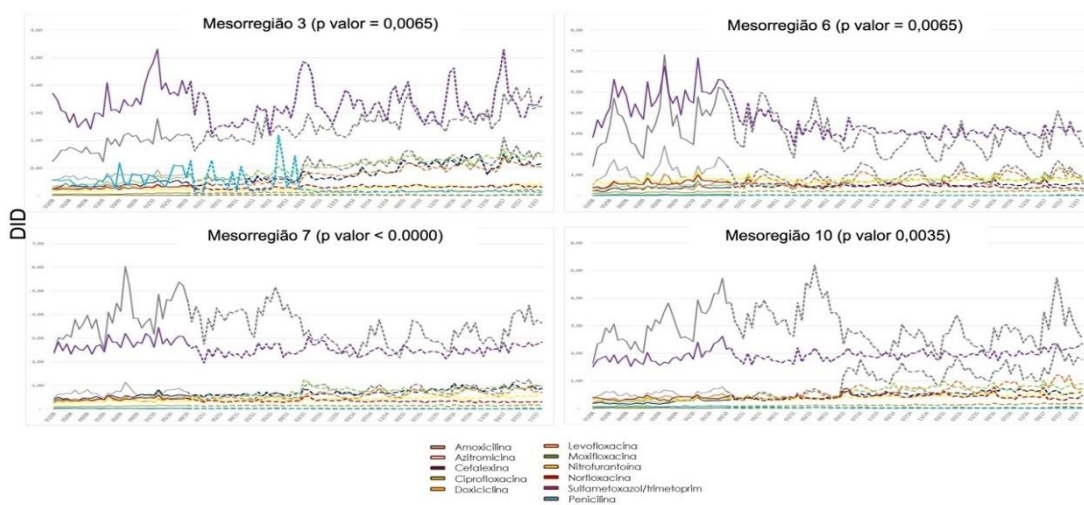
Após a resolução, a venda de antimicrobianos apresentou queda significativa nas mesorregiões 3 (CE/MA/PI), 6 (MG), 7 (RJ/ES) e 10 (RS). As outras mesorregiões, apesar de terem demonstrado queda nas vendas após a lei, não demonstraram um impacto significativo dessa medida (Figuras 6 e 7).

4.1.2 Influência de indicadores socioeconômicos e de cobertura de saúde na venda de antimicrobianos no Brasil

Houve um impacto significativo da cobertura da atenção primária no consumo de antimicrobianos nas 4 mesorregiões em que houve impacto da política de restrição (Tabela 6). A análise dos coeficientes estimados de associação para essas áreas demonstra uma interação significativa entre a lei e a cobertura de atenção primária na venda de antimicrobianos. Anteriormente à lei (Flag lei = 0), observa-se que o aumento da cobertura de atenção básica levou a um aumento na venda de antimicrobianos. Após a lei, o aumento dessa cobertura levou a uma diminuição na venda de antimicrobianos em farmácias privadas (Interação Flag lei *cobertura de atenção básica) – Figuras 8 e 9. Além disso, nas mesorregiões 3 e 7, a venda de antimicrobianos também foi associada ao número de farmácias privadas por habitante.

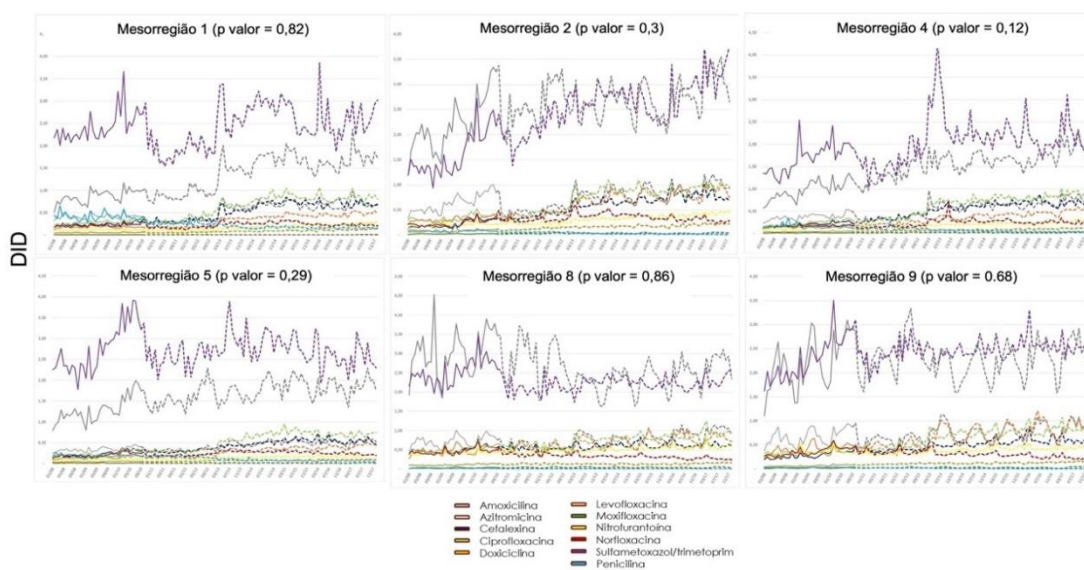
A análise descritiva dos indicadores socioeconômicos e de cobertura em saúde das mesorregiões analisadas está demonstrada nas Figuras 10 e 11. Não foi possível observar diferenças entre tais indicadores quando comparadas as mesorregiões onde houve impacto significativo da lei (3, 6, 7, 10) versus as mesorregiões que não tiveram esse impacto (1, 2, 4, 5, 8, 9).

A venda de antimicrobianos esteve associada a taxa de internação hospitalar nas mesorregiões 2 e 8, porém essa covariável não apresentou interação significativa com a lei (Tabela 7). Não houve associação significativa entre a venda de antimicrobianos e taxa de desemprego, PIB per capita ou mortalidade infantil.



A linha tracejada representa o período após política de restrição.

Figura 6 - Mesorregiões que demonstraram efeito significativo da RDC 20/2011 na venda de antimicrobianos



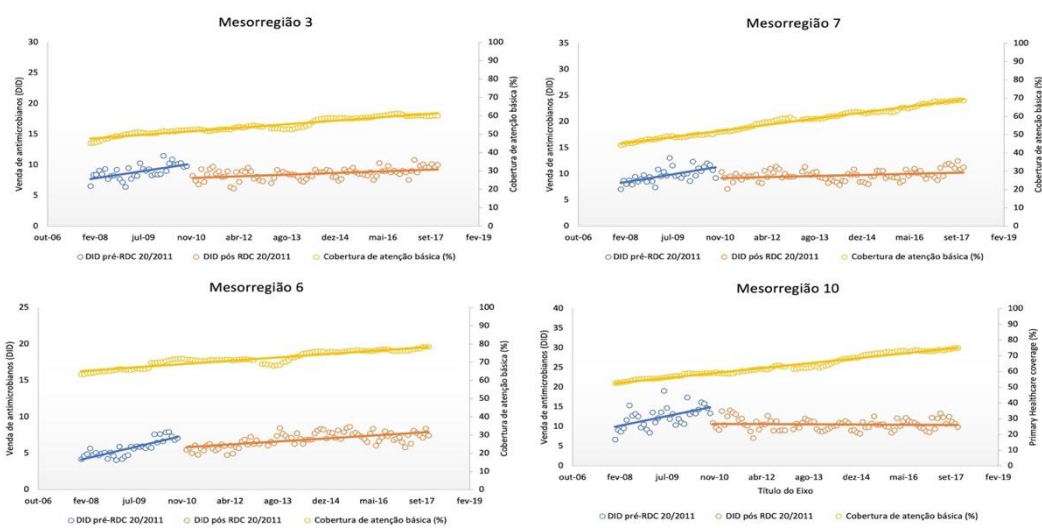
A linha tracejada representa o período após política de restrição.

Figura 7 - Mesorregiões que não demonstraram efeito significativo da RDC 20/2011 na venda de antimicrobianos

Tabela 6 - Associação da implementação da RDC 20/2011 com fatores socioeconômicos e venda de antimicrobianos nas mesorregiões 3, 6, 7 e 10 de 2008 a 2017

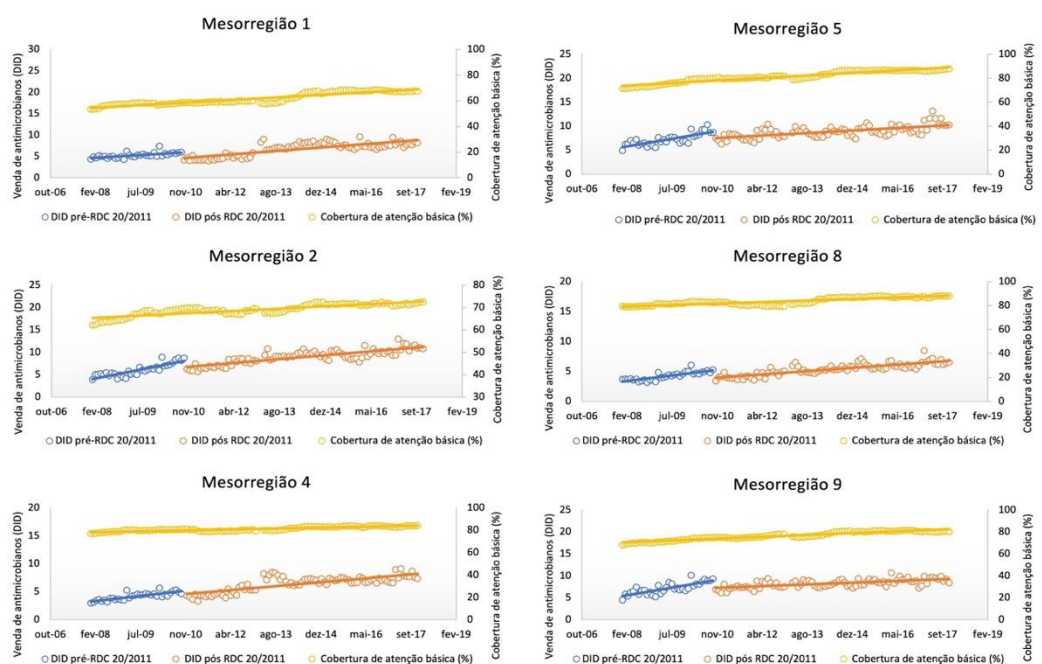
	Mesorregião 3		Mesorregião 6		Mesorregião 7		Mesorregião 10	
	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor
Flag Lei	26,9 (9,8)	0,007	34,05 (13,7)	0,015	56,5 (19,1)	0,004	35,6 (12,7)	0,0062
Mortalidade infantil	-0,01 (0,0)	0,28	0,02 (0,0)	0,21	0,01 (0,0)	0,85	-0,02 (0,0)	0,44
PIB <i>per capita</i>	0,00 (0,0)	0,75	-0,01 (0,0)	0,15	0,00 (0,0)	0,99	0,00 (0,0)	0,81
Taxa de desemprego > 10 anos	1,13 (0,9)	0,21	-0,57 (1,2)	0,63	-0,43 (0,7)	0,79	1,41 (1,6)	0,39
Nº de farmácias privadas/100,000 habitantes	0,89 (0,6)	0,16	-0,18 (0,5)	0,71	-3,98 (2,0)	0,049	0,18 (0,9)	0,84
Cobertura de atenção básica	2,70 (1,2)	0,03	4,23 (1,9)	0,03	12,24 (3,4)	0,0005	5,62 (1,9)	0,0041
Nº de internações/10,000 habitantes	0,26 (0,2)	0,19	0,76 (0,4)	0,05	0,75 (0,5)	0,11	0,82 (0,5)	0,10
Cobertura de saúde suplementar	0,07 (0,2)	0,76	0,11 (0,1)	0,44	0,06 (0,1)	0,44	0,3 (0,3)	0,35
Nº de estabelecimentos públicos/100,000 hab,	0,00 (0,0)	0,27	0,00 (0,0)	0,41	-0,00 (0,0)	0,77	0,00 (0,0)	0,42
Flag lei * Nº de farmácias	1,32 (0,6)	0,04	0,34 (0,5)	0,48	4,37 (2,1)	0,04	-0,60 (1,0)	0,54
Flag lei * cobertura de saúde suplementar	0,09 (0,2)	0,71	0,05 (0,1)	0,73	0,00 (0,1)	0,96	-0,08 (0,3)	0,79
Flag lei * cobertura de atenção básica	-3,40 (1,2)	0,005	-4,29 (1,9)	0,03	-12,7 (3,8)	0,0013	-5,55 (1,89)	0,0041

CEA: coeficiente estimado de associação; DP: desvio padrão; Hab.: habitantes; o símbolo “**” representa interação entre duas covariáveis



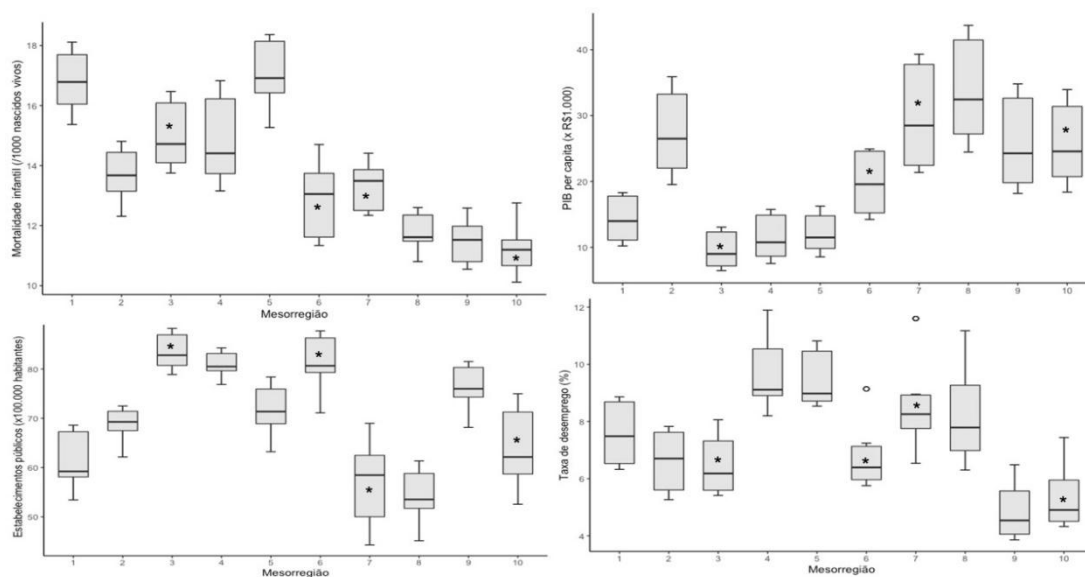
DID: Dose diária definida/1000 habitantes-dia.

Figura 8 - Interação entre cobertura de atenção básica e venda de antimicrobianos antes e após RDC 20/2011, nas mesorregiões 3, 6, 7 e 10



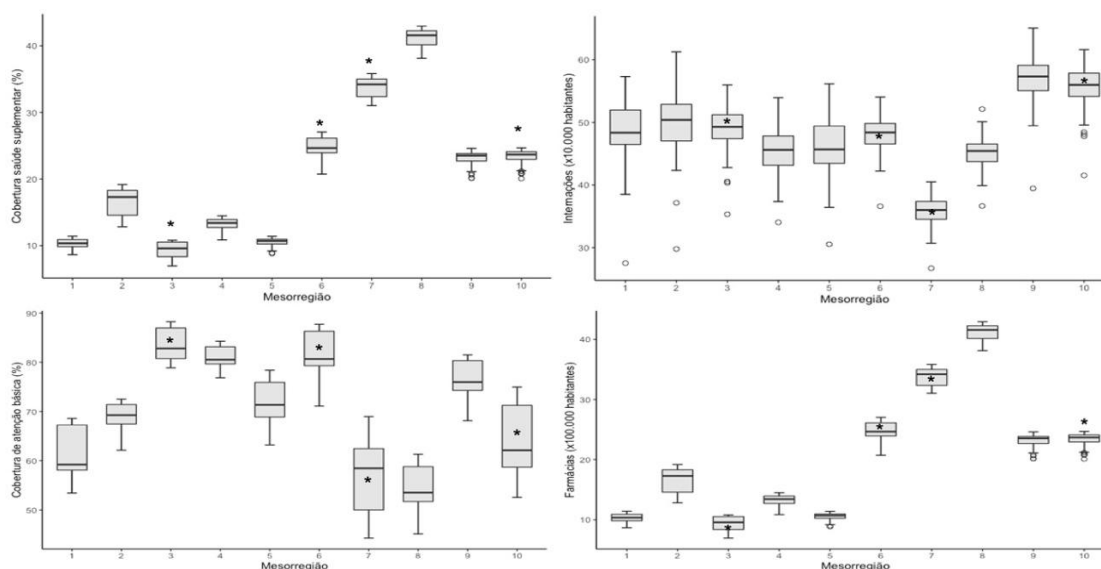
DID: Dose diária definida/1000 habitantes-dia.

Figura 9 - Interação entre cobertura de atenção básica e venda de antimicrobianos antes e após RDC 20/2011, nas mesorregiões 1, 2, 4, 5, 8 e 9



As mesorregiões marcadas com asterisco são as que tiveram impacto significativo da política de restrição na venda de antimicrobianos.

Figura 10 - Boxplots de indicadores de mortalidade infantil, PIB *per capita*, estabelecimentos públicos e taxa de desemprego por mesorregião, de 2008 a 2017



As mesorregiões marcadas com asterisco são as que tiveram impacto significativo da política de restrição na venda de antimicrobianos

Figura 11 - Boxplots de indicadores de cobertura de saúde suplementar, cobertura de atenção básica, taxa de internação hospitalar e número de farmácias privadas por mesorregião, de 2008 a 2017

Tabela 7 - Associação entre implementação da RDC 20/2011 com fatores socioeconômicos, indicadores de cobertura e saúde e venda de antimicrobianos nas mesorregiões 1, 2, 4, 5, 8 e 9 de 2008 a 2017

	Mesorregião 1		Mesorregião 2		Mesorregião 4		Mesorregião 5		Mesorregião 8		Mesorregião 9	
	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor
Flag Lei	3,26 (14,3)	0,82	-22,2 (21,5)	0,3	40,50 (25,8)	0,12	18,6 (17,2)	0,28	2,78 (15,7)	0,86	10,32 (25,5)	0,69
Mortalidade infantil	-0,03 (0,02)	0,06	-0,00 (0,03)	0,87	-0,01 (0,0)	0,31	-0,01 (0,0)	0,66	-0,04 (0,0)	0,32	-0,06 (0,04)	0,09
PIB <i>per capita</i>	0,02 (0,01)	0,14	0,00 (0,0)	0,62	0,02 (0,0)	0,07	0,01 (0,0)	0,65	0,01 (0,0)	0,15	0,02 (0,0)	0,06
Taxa de desemprego > 10 anos	2,23 (1,82)	0,22	-1,75 (2,2)	0,41	-1,02 (1,2)	0,41	-0,47 (1,9)	0,81	-0,98 (1,2)	0,41	-0,61 (1,5)	0,68
Nº de farmácias privadas/100,000 habitantes	-0,26 (0,7)	0,73	1,03 (0,7)	0,13	0,24 (0,8)	0,78	0,62 (1,2)	0,61	1,79 (1,4)	0,2	0,98 (0,9)	0,3
Cobertura de atenção básica	0,53 (2,1)	0,8	-3,12 (2,4)	0,2	3,45 (2,8)	0,22	1,53 (1,8)	0,4	-0,32 (2,4)	0,9	2,65 (2,6)	0,31
Nº de internações/10,000 habitantes	0,18 (0,2)	0,46	0,67 (0,3)	0,02	0,29 (0,2)	0,16	0,45 (0,3)	0,08	0,81 (0,4)	0,04	0,48 (0,2)	0,056
Cobertura de saúde suplementar	0,18 (0,2)	0,38	0,21 (0,2)	0,25	0,01 (0,13)	0,94	0,12 (0,2)	0,56	0,04 (0,1)	0,58	0,14 (0,1)	0,24
Nº de estabelecimentos públicos/100,000 hab,	0,00 (0,0)	0,44	0,00 (0,0)	0,99	0,00 (0,0)	0,19	0,00 (0,0)	0,8	-0,00 (0,0)	0,57	0,00 (0,0)	0,56
Flag lei * Nº de farmácias	0,22 (0,8)	0,77	-1,09 (0,8)	0,18	0,07 (0,9)	0,93	-0,20 (1,2)	0,87	2,00 (1,6)	0,22	-1,31 (1,0)	0,19
Flag lei * cobertura de saúde suplementar	0,03 (0,2)	0,88	-0,02 (0,2)	0,9	0,11 (0,1)	0,45	0,03 (0,2)	0,87	0,01 (0,1)	0,82	-0,01 (0,1)	0,96
Flag lei * cobertura de atenção básica	-0,70 (2,3)	0,76	3,43 (2,9)	0,23	-4,66 (3,1)	0,13	-2,36 (2,2)	0,3	0,64 (2,7)	0,82	-0,52 (3,0)	0,86

CEA: coeficiente estimado de associação; DP: desvio padrão; Hab.: habitantes; o símbolo “**” representa interação entre duas covariáveis.

4.1.3 Impacto da RDC 20/2011 em diferentes antimicrobianos no Brasil

Analisando o impacto da implementação da resolução por antimicrobiano (ou classe), observa-se que as regiões que tiveram impacto da lei o fizeram principalmente às custas da redução de venda de amoxicilina (Tabela 8). Houve uma redução significativa da venda de azitromicina em duas mesorregiões e de quinolonas em uma mesorregião. Nenhuma das mesorregiões demonstrou impacto significativo na venda de cotrimoxazol.

Apesar de a maioria das mesorregiões não terem demonstrado impacto da política de restrição na venda de azitromicina e quinolonas, nota-se que várias mesorregiões apresentaram associação da venda dessas drogas com número de internações (Tabela 9). A venda de quinolonas apresentou associação positiva com PIB *per capita* e associação negativa com mortalidade infantil em 6 das 10 mesorregiões analisadas (Tabelas 10 e 11).

4.2 ASSOCIAÇÃO ENTRE VENDAS DE ANTIMICROBIANOS E RESISTÊNCIA BACTERIANA NA REGIÃO METROPOLITANA DE SÃO PAULO (ESTUDO 2)

4.2.1 Variação na venda de antimicrobianos na região metropolitana de São Paulo

Durante o período de estudo, as vendas de antimicrobianos na região metropolitana de São Paulo caíram de 8,91 para 8,76 DID (Tabela 12). Tal como nas mesorregiões do país, nessa área a maior parte das vendas foi representada por amoxicilina e cotrimoxazol.

Tabela 8 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e implementação da RDC 20/2011 de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)

Mesorregião	Efeito da política de restrição (RDC 20/2011) na venda de antimicrobianos							
	Amoxicilina		Cotrimoxazol		Azitromicina		Quinolonas	
	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor
1	3,2 (3,3)	0,33	1,3 (7,9)	0,87	1,4 (1,6)	0,4	1,5 (2,3)	0,51
2	-2,0 (8,1)	0,8	-15,5 (8,0)	0,06	3,6 (1,5)	0,03	-2,3 (4,2)	0,58
3	6,7 (2,4)	0,006	-4,7 (10,5)	0,66	-0,9 (3,0)	0,76	-5,4 (0,6)	<0,001
4	3,8 (8,5)	0,66	27,4 (17,4)	0,12	6,2 (4,0)	0,12	5,0 (4,7)	0,28
5	4,1 (2,7)	0,14	9,0 (9,7)	0,35	2,3 (1,2)	0,06	0,6 (2,6)	0,81
6	24,7 (8,9)	0,006	-2,5 (6,1)	0,68	3,5 (7,3)	0,63	-1,6 (4,9)	0,74
7	45,0 (9,6)	<0,001	1,5 (4,7)	0,76	7,3 (2,7)	0,008	2,6 (3,7)	0,5
8	3,6 (9,0)	0,69	-0,4 (4,3)	0,93	1,3 (2,2)	0,57	1,2 (3,6)	0,74
9	5,0 (10,6)	0,64	1,5 (8,2)	0,86	2,6 (0,1)	0,53	-0,7 (5,1)	0,89
10	22,3 (7,4)	0,0035	8,5 (16,3)	0,61	-6,8 (9,2)	0,46	0,9 (7,2)	0,9

CEA: coeficiente estimado de associação; DP: desvio padrão

Tabela 9 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e número de internações de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)

Mesorregião	Efeito do número de internações/10.000 habitantes na venda de antimicrobianos							
	Amoxicilina		Cotrimoxazol		Azitromicina		Quinolonas	
	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor
1	1,4 (0,7)	0,03	-1,3 (1,3)	0,32	0,4 (0,3)	0,17	0,3 (0,1)	0,03
2	3,4 (1,3)	0,008	-0,4 (0,9)	0,67	1,3 (0,4)	0,005	0,4 (0,1)	0,006
3	1,3 (0,6)	0,04	-0,6 (0,9)	0,53	1,1 (0,3)	<0,001	0,2 (0,1)	0,09
4	1,5 (0,6)	0,02	-0,5 (1,2)	0,65	0,6 (0,3)	0,03	0,3 (0,1)	0,02
5	1,4 (0,7)	0,05	0,1 (1,4)	0,96	0,4 (0,2)	0,02	0,2 (0,1)	0,03
6	4,1 (2,2)	0,07	0,2 (0,7)	0,79	1,7 (0,9)	0,05	0,4 (0,2)	0,005
7	3,5 (2,4)	0,16	1,1 (1,3)	0,41	1,1 (0,7)	0,09	0,3 (0,2)	0,23
8	6,2 (2,3)	0,07	-1,1 (1,1)	0,31	1,1 (0,6)	0,07	0,3 (0,2)	0,17
9	1,8 (1,1)	0,1	-0,0 (0,8)	0,97	0,8 (0,4)	0,08	0,4 (0,1)	0,007
10	3,0 (2,2)	0,2	1,5 (1,9)	0,43	1,8 (0,9)	0,06	0,6 (0,2)	0,005

CEA: coeficiente estimado de associação; DP: desvio padrão.

Tabela 10 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e PIB *per capita* de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)

Mesorregião	Efeito do PIB <i>per capita</i> na venda de antimicrobianos							
	Amoxicilina		Cotrimoxazol		Azitromicina		Quinolonas	
	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor
1	0,0 (0,0)	0,15	0,1 (0,1)	0,35	0,0 (0,0)	0,11	0,01 (0,0)	0,04
2	0,0 (0,0)	0,72	0,0 (0,0)	0,73	0,0 (0,0)	0,29	0,0 (0,0)	0,47
3	0,0 (0,0)	0,23	0,1 (0,1)	0,27	0,0 (0,0)	0,89	0,0 (0,0)	0,29
4	0,0 (0,0)	0,98	0,0 (0,1)	0,58	0,0 (0,0)	0,72	0,0 (0,0)	0,43
5	0,0 (0,0)	0,85	0,0 (0,1)	0,95	0,0 (0,0)	0,91	0,02 (0,0)	0,02
6	-0,2 (0,1)	<0,001	0,0 (0,0)	0,15	0,0 (0,0)	0,37	0,02 (0,0)	0,002
7	-0,13 (0,05)	0,01	0,0 (0,0)	0,72	0,0 (0,0)	0,13	0,01 (0,0)	0,003
8	0,0 (0,0)	0,78	0,0 (0,0)	0,95	0,0 (0,0)	0,09	0,01 (0,0)	0,01
9	0,0 (0,0)	0,69	0,0 (0,0)	0,09	-0,08 (0,06)	0,19	0,02 (0,0)	0,006
10	-0,14 (0,04)	0,003	0,0 (0,1)	0,85	0,0 (0,0)	0,88	0,0 (0,0)	0,73

CEA: coeficiente estimado de associação; DP: desvio padrão

Tabela 11 - Coeficientes estimados de associação (CEA) entre vendas de antimicrobianos e mortalidade infantil de acordo com tipo de antimicrobiano, de 2008 a 2017 (modelo ARIMA)

Mesorregião	Efeito da mortalidade infantil na venda de antimicrobianos							
	Amoxicilina		Cotrimoxazol		Azitromicina		Quinolonas	
	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor	CEA (DP)	p valor
1	-0,1 (0,0)	0,08	-0,1 (0,1)	0,16	0,0 (0,0)	0,08	-0,02 (0,01)	0,007
2	0,1 (0,0)	0,41	-0,0 (0,1)	0,91	0,0 (0,0)	0,29	-0,01 (0,02)	0,47
3	0,0 (0,1)	0,80	-0,1 (0,1)	0,10	0,0 (0,0)	0,73	0,0 (0,0)	0,27
4	0,0 (0,0)	0,57	-0,1 (0,1)	0,45	0,0 (0,0)	0,72	-0,01 (0,0)	0,66
5	0,0 (0,0)	0,85	-0,1 (0,1)	0,53	0,0 (0,0)	0,52	-0,02 (0,01)	0,02
6	0,6 (0,2)	0,0002	-0,1 (0,1)	0,34	-0,1 (0,1)	0,37	-0,1 (0,0)	0,0014
7	0,6 (0,2)	0,005	0,0 (0,1)	0,74	-0,1 (0,1)	0,22	-0,1 (0,02)	0,005
8	0,0 (0,0)	0,78	0,0 (0,1)	0,77	-0,1 (0,1)	0,11	-0,04 (0,02)	0,04
9	-0,1 (0,2)	0,67	-0,2 (0,1)	0,17	-0,1 (0,1)	0,19	-0,05 (0,0)	0,0057
10	0,3 (0,2)	0,03	0,0 (0,2)	0,93	0,0 (0,1)	0,87	0,0 (0,0)	0,85

CEA: coeficiente estimado de associação; DP: desvio padrão

Tabela 12 - Venda de antimicrobianos em farmácias privadas da região metropolitana de São Paulo de 2008 a 2017

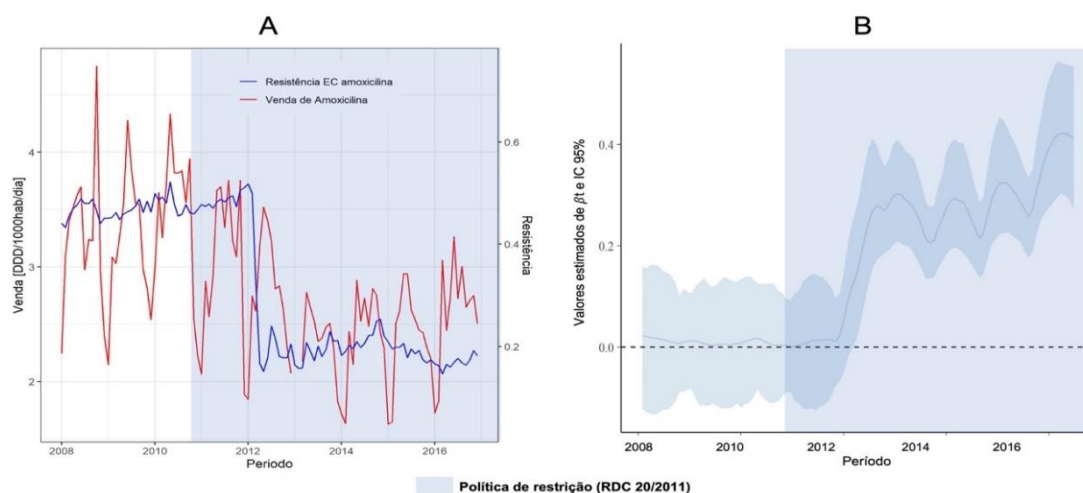
Vendas de antimicrobianos (DDD/1000 habitantes-dia)						
Antimicrobiano	2008	2010	2012	2014	2016	2018
Amoxicilina	3,22	3,43	2,73	2,37	2,58	2,32
Cotrimoxazol	2,57	2,87	2,04	2,23	2,19	2,65
Ciprofloxacina	0,52	0,68	0,59	0,81	0,88	1,02
Azitromicina	0,62	0,66	0,37	0,64	0,86	0,65
Cefalexina	0,54	0,70	0,56	0,65	0,63	0,60
Levofloxacina	0,45	0,51	0,51	0,63	0,75	0,54
Nitrofurantoína	0,39	0,43	0,42	0,49	0,51	0,57
Norfloxacina	0,46	0,51	0,36	0,30	0,26	0,22
Doxiciclina	0,09	0,11	0,11	0,11	0,13	0,15
Moxifloxacina	0,03	0,04	0,05	0,05	0,04	0,03
Penicillina	0,02	0,02	0,01	0,01	0,00	0,00
Total	8,91	9,96	7,74	8,30	8,83	8,76

4.2.2 Análise da resistência em *Escherichia coli*

Foram analisados o perfil de susceptibilidade de 404.558 isolados de *E. coli* de 2008 a 2016, 99,5% provenientes de amostras de urina. A Figura 12 demonstra a associação entre as vendas de amoxicilina e resistência em *E. coli* para esse antibiótico. Após a política de restrição, observa-se queda na venda de amoxicilina, seguida por queda na resistência no início de 2012. A análise dos valores estimados do coeficiente βt (Figura 12-B) sugere que há uma relação direta entre vendas de amoxicilina e resistência a essa droga e um impacto significativo na queda de resistência após a restrição de vendas. Observa-se padrão semelhante na análise para cotrimoxazol (Figura 13).

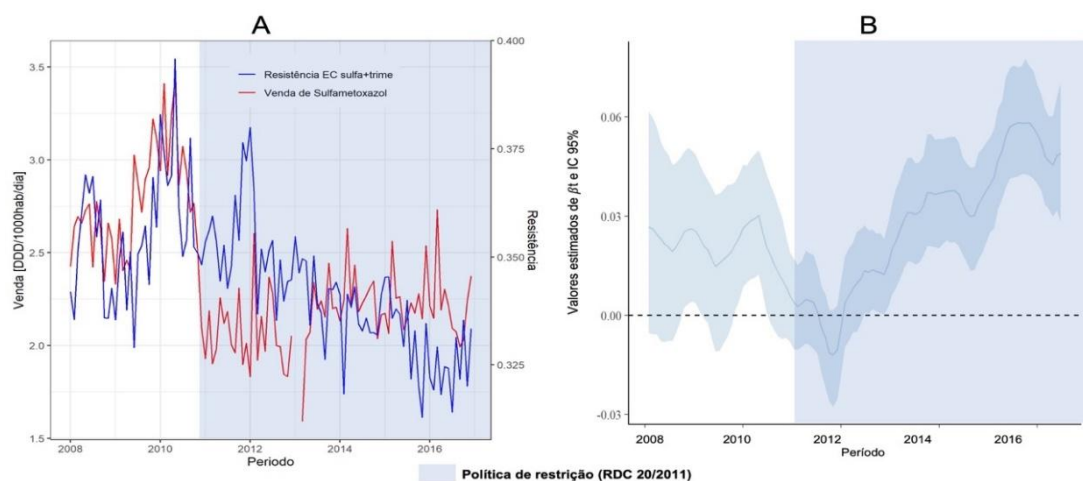
A Figura 14 representa a associação entre venda e resistência para ciprofloxacina em *E. coli*. A análise de distribuição dos valores estimados de βt sugere uma relação direta entre vendas e resistência para essa droga; no entanto, não houve impacto da política de restrição na venda de ciprofloxacina, visto que ela continuou subindo após sua implementação. O aumento da venda de ciprofloxacina também foi associado a um aumento significativo na proporção de isolados ESBL positivos após a política de restrição (Figura 15).

Na análise para nitrofurantoína, observou-se uma relação direta entre vendas e resistência, o que não foi observado para cefalexina. Nenhuma das duas drogas sofreu impacto significativo de vendas após implementação da RDC 20/2011 (Figuras 16, 17 e 18).



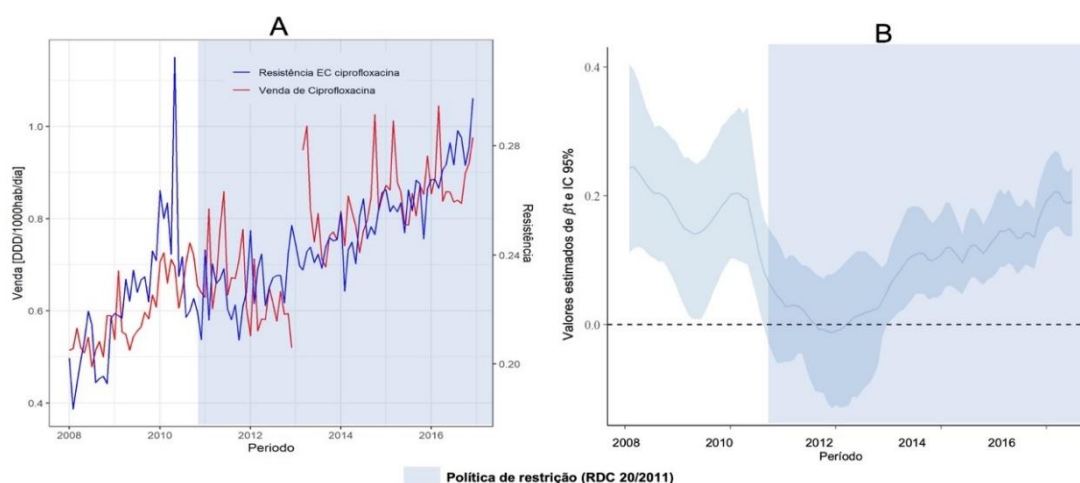
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de amoxicilina e resistência a essa droga em *E. coli*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 12 - Análise da associação entre vendas de amoxicilina e resistência a essa droga em *E. coli* na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016



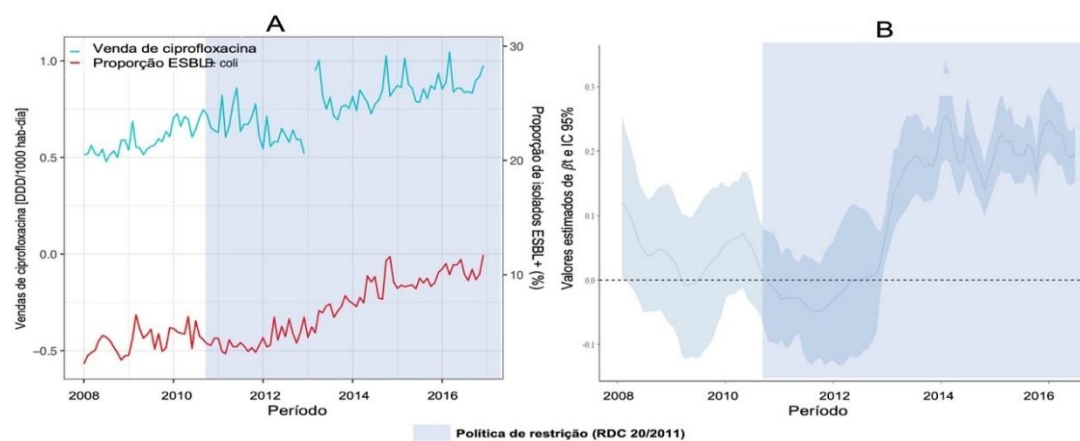
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de cotrimoxazol e resistência a essa droga em *E. coli*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 13 - Análise de associação de vendas de cotrimoxazol e resistência a essa droga em *E. coli* na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016



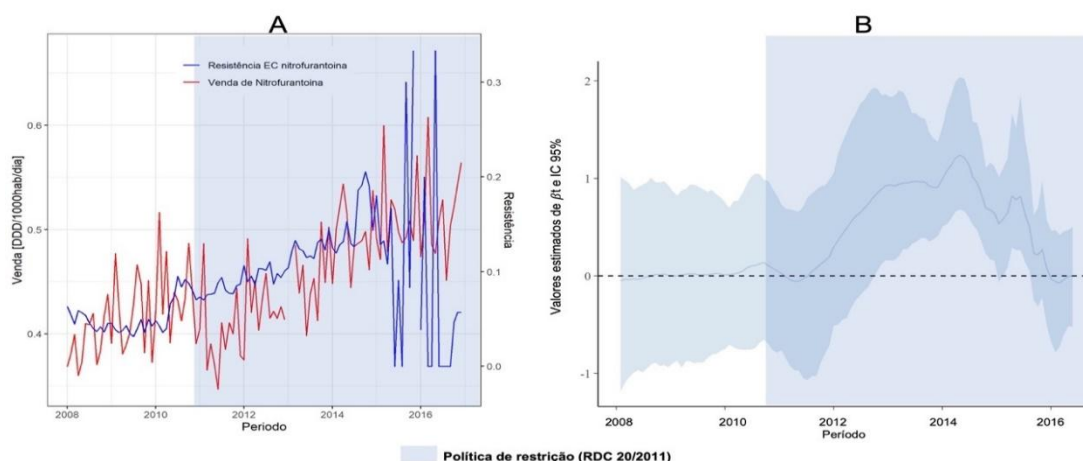
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de ciprofloxacina e resistência a essa droga em *E. coli*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 14 - Análise de associação de vendas de ciprofloxacina e resistência a essa droga em *E. coli* na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016



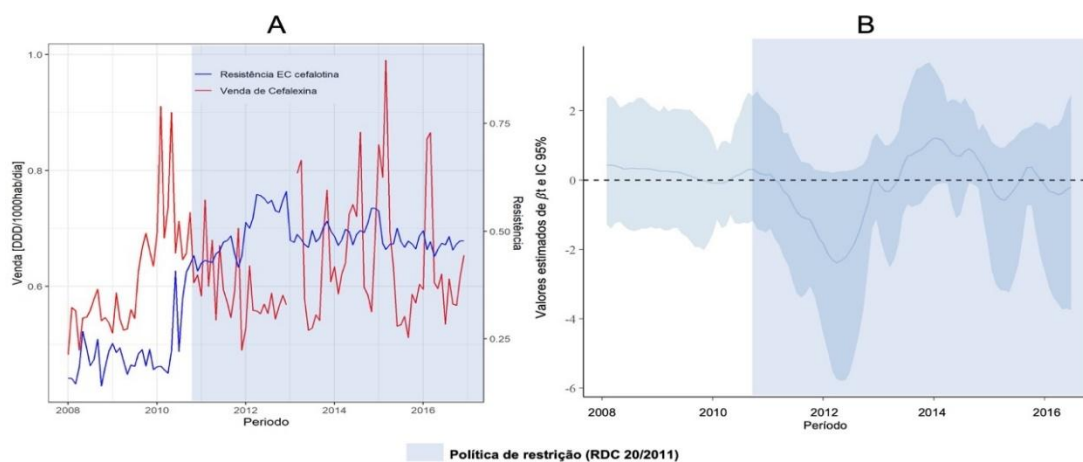
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de ciprofloxacina e proporção de isolados de *E. coli* produtores de ESBL. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 15 - Análise de associação de vendas de ciprofloxacina e proporção de isolados de *E. coli* com fenótipo produtor de ESBL (beta-lactamase de espectro estendido), na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016



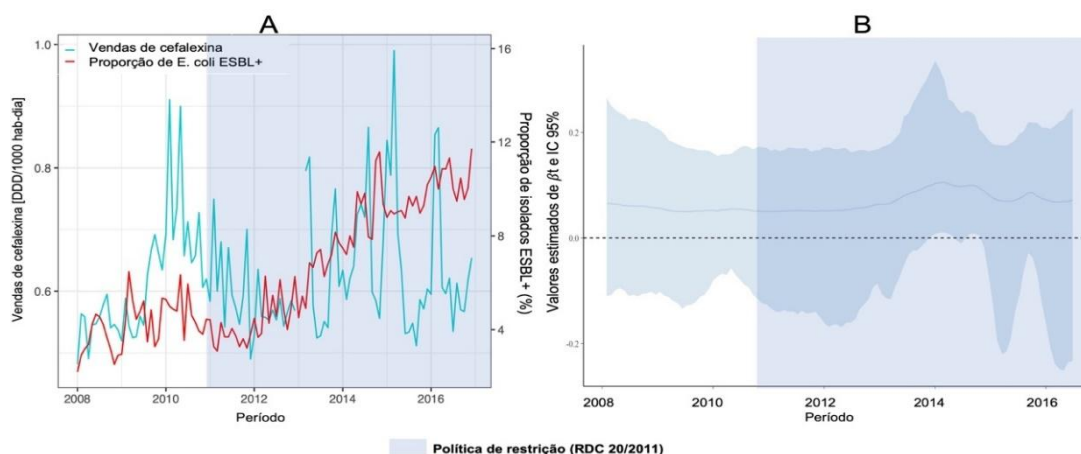
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de nitrofurantoina e resistência a essa droga em *E. coli*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 16 - Análise de associação de vendas de nitrofurantoina e proporção de isolados de *E. coli* resistentes a essa droga na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016



A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de cefalexina e resistência a cefalotina em *E. coli*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 17 - Análise de associação de vendas de cefalexina e proporção de isolados de *E. coli* resistentes a cefadroxila na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016



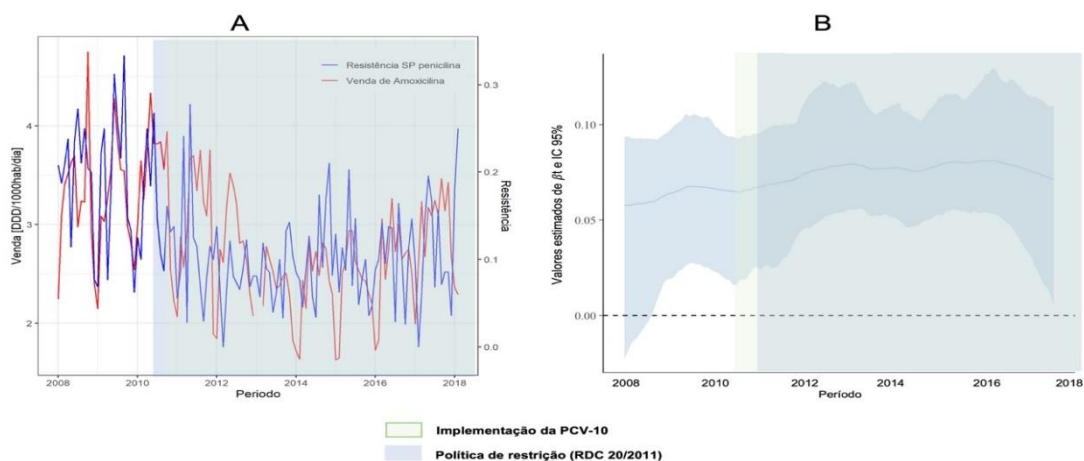
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de β_t e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de ciprofloxacina e proporção de isolados de *E. coli* produtores de ESBL. Valores β_t e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística.

Figura 18 - Análise de associação de vendas de cefalexina e proporção de isolados de *E. coli* com fenótipo produtor de ESBL (beta-lactamase de espectro estendido), na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2016

4.2.3 Análise da resistência em *Streptococcus pneumoniae*

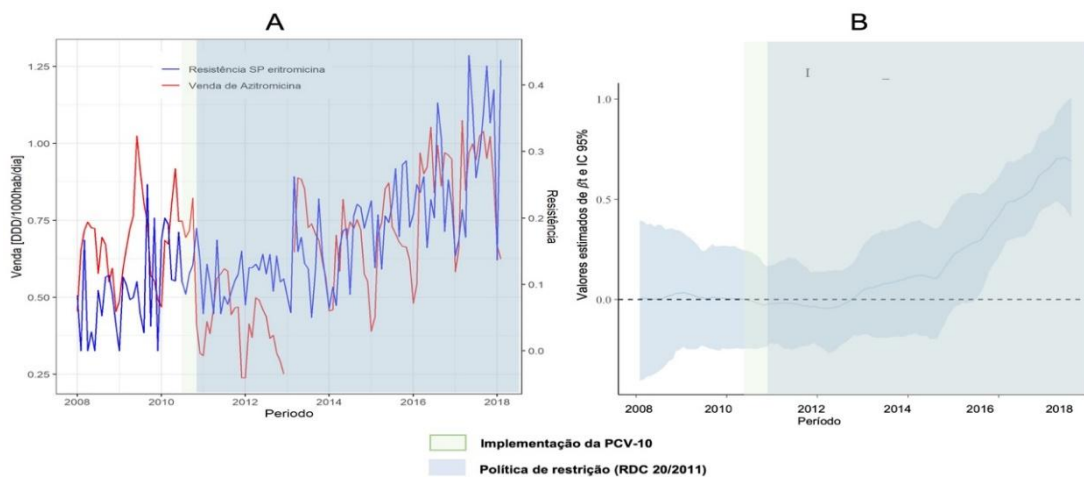
Durante o período de 2008 a 2018, foram analisados 5.797 isolados de *S. pneumoniae*: 68% provenientes de sangue; 25,7% de líquido; 4,5% de amostras respiratórias e 1,64% de outros sítios. Devido ao fato de as vendas de penicilina serem muito inferiores às de amoxicilina, o dado dessa última foi usado para análise de resistência a penicilina em *S. pneumoniae*. Da mesma forma, a análise de resistência a eritromicina foi realizada considerando-se as vendas de azitromicina.

As Figuras 19, 20 e 21 demonstram associação direta entre vendas de antimicrobianos e resistência em *S. pneumoniae*. Durante o período de estudo, houve uma queda significativa na venda de amoxicilina que foi acompanhada por queda de resistência a penicilina. A associação entre a venda de amoxicilina e resistência a essa droga foi significativa antes e depois da implementação da política de restrição de venda de antimicrobianos. Adicionalmente, as vendas de azitromicina e cotrimoxazol também demonstraram associação direta com resistência a eritromicina e cotrimoxazol, respectivamente. Tal associação se tornou significativa após a implementação da R e da implementação da vacina PCV-10 no PNI.



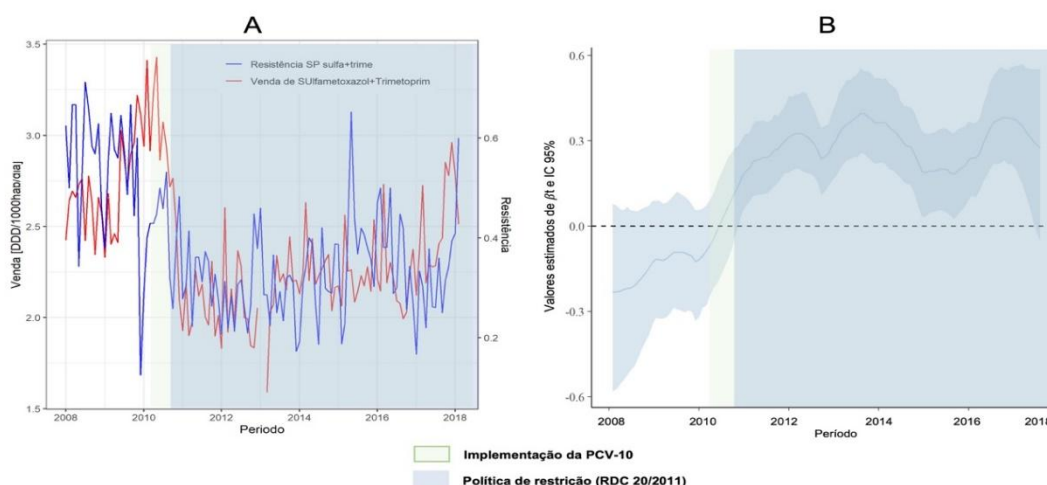
A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de amoxicilina e resistência a penicilina em *S. pneumoniae*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística. PCV-10: vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Figura 19 - Análise de associação de vendas de amoxicilina e proporção de isolados de *S. pneumoniae* (SP) resistentes a penicilina na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2018



A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de βt e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de azitromicina e resistência a eritromicina em *S. pneumoniae*. Valores βt e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística. PCV-10: vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Figura 20 - Análise de associação de vendas de azitromicina e proporção de isolados de *S. pneumoniae* (SP) resistentes a eritromicina na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2018



A: análise descritiva. **B:** distribuição dos valores estimados de β_t e intervalo de credibilidade de 95% (IC 95%) por modelo de regressão dinâmica, demonstrando a associação entre venda de azitromicina e resistência a eritromicina em *S. pneumoniae*. Valores β_t e intervalo de credibilidade de 95% acima ou abaixo do zero indicam significância estatística. PCV-10: vacina pneumocócica conjugada 10-valente.

Figura 21 - Análise de associação de vendas de cotrimoxazol e proporção de isolados de *S. pneumoniae* (SP) resistentes à droga na região metropolitana de São Paulo, de 2008 a 2018

5 DISCUSSÃO

Capítulo 5: DISCUSSÃO

A definição de determinantes da resistência microbiana e seu impacto representam um importante desafio mundial, que requer coordenação e colaboração de múltiplos setores da sociedade. No intuito de regulamentar e promover o uso racional de antimicrobianos, a restrição de vendas dessas medicações é uma medida recomendada há mais de duas décadas pela Organização Mundial de Saúde. Apesar disso, o impacto dessa medida demonstrou resultados divergentes em vários países ^(39, 62) e seu impacto na resistência microbiana na comunidade não foi documentado.

Em 2010, a venda de antimicrobianos passou a ser regulamentada em farmácias privadas do Brasil com a implementação da obrigatoriedade da apresentação e retenção de receita médica. Em análise da venda de antimicrobianos de 2008 a 2012, demonstramos que a política de restrição foi associada a mudança na tendência de venda dessas drogas no país; no entanto, esse impacto pareceu ser maior nas macro regiões Sul e Sudeste e em capitais, sugerindo a influência de determinantes socioeconômicos na efetividade dessa medida ⁽⁴⁸⁾. Nosso estudo demonstrou que a efetividade da política de restrição de venda de antimicrobianos apresentou interação com a cobertura de atenção básica em quatro das dez mesorregiões analisadas e foi associada a diminuição de resistência bacteriana na região metropolitana de São Paulo.

O Chile foi o primeiro país da América Latina a implementar a restrição de vendas de antimicrobianos, em 1999. Neste país, a regulação foi realizada junto a campanhas de conscientização da população, além da remoção de incentivos financeiros para a venda dessas medicações, com impacto na venda de antimicrobianos nos primeiros dois anos após a implementação da medida restritiva. No entanto, o nível de consumo de antimicrobianos voltou a subir, possivelmente devido a ausência de fiscalização ou de reforço das campanhas realizadas inicialmente ⁽⁶³⁾. Na Colômbia, a medida foi implementada apenas na cidade de Bogotá em 2005

e na Venezuela para alguns grupos de antimicrobianos em 2006. Em ambos os países, houve pouco impacto da medida, seja pela ausência de cumprimento da lei pelas farmácias, seja pela ausência de outras ações para promover o uso racional dessas drogas ^(38, 64). O México implementou a restrição em 2010, tendo uma queda no nível de consumo de antibióticos, sem mudanças na tendência; uma das hipóteses para isso foi a instalação concomitante de consultórios próximos a farmácias para que o paciente pudesse obter prescrição médica ⁽³⁹⁾.

No Brasil, ações para combate a resistência microbiana começaram a ser instituídas nos anos 2000, porém as estratégias eram prioritariamente voltadas para IRAS, com divulgação de critérios diagnósticos e vigilância das infecções primárias de corrente sanguínea. Apesar da estruturação da assistência farmacêutica nesse período e da implementação da política de restrição de venda de antimicrobianos em 2010, outras ações voltadas para o uso racional de antimicrobianos na comunidade ocorreram somente a partir de 2017, com a divulgação do Plano Nacional para a Prevenção e Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. A não implementação de outras estratégias juntamente com a regulação de venda de antibióticos pode ter contribuído para que esta medida não tenha sido efetiva na maioria das mesorregiões analisadas.

Além disso, este estudo sugere que a cobertura de atenção básica tem importância na efetividade de políticas de restrição de vendas de antimicrobianos. Como os sistemas público e o de saúde suplementar se sobrepõem no Brasil em relação a cobertura de usuários, a impossibilidade de compra de antimicrobianos em farmácias privadas pode levar à procura de assistência em serviços públicos, onde a medicação historicamente é liberada a partir de uma prescrição. Dessa forma, em áreas onde há uma adequada estruturação da Atenção Básica de Saúde, restringir a venda de antimicrobianos no setor privado pode promover o uso racional dessas medicações.

Por outro lado, a escassez de medicamentos no setor público pode levar os usuários a procurarem medicações no setor privado, via Farmácia Popular ou por meios próprios. Nesse cenário, a falta de acesso a um serviço estruturado de atenção primária pode fazer com que uma política de restrição tenha impacto negativo na medida em que restringe o acesso de usuários a antimicrobianos, principalmente em regiões mais periféricas. Um estudo transversal em uma população ribeirinha da região amazônica demonstrou que dos 492 participantes, 21% tinham utilizado antimicrobianos no último mês, sendo que dois terços deles tinham obtido tais medicações sem receita médica ⁽⁶⁵⁾. Apesar do entendimento de que é necessário promover o uso racional de antibióticos nessa população, a implementação de uma política mais restritiva para a venda dessas drogas sem uma adequada estruturação do sistema de saúde poderia levar a falta de acesso ao tratamento de doenças infecciosas. Esse fator, juntamente com a falta de fiscalização adequada em regiões mais distantes dos grandes centros, pode contribuir para que políticas de regulamentação não sejam efetivas para promover o uso racional de antimicrobianos.

Vale ressaltar que a presença de um serviço de atenção primária, apesar de essencial, por si só não garante o uso racional de medicações, inclusive de antimicrobianos. Em 2022, foi publicada a Avaliação Nacional das Ações para Prevenção e Controle das Infecções e Gerenciamento do uso de Antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde ⁽³⁶⁾. Neste inquérito, realizado com 1575 estabelecimentos de todas as regiões do país, 78,5% apresentavam uma padronização de medicamentos de acordo com a relação nacional de medicamentos (RENAME), 43,7% apresentam uma documentação formal com protocolo de tratamento para as principais síndromes clínicas e apenas 51,1% responderam que os profissionais recebiam capacitação para adoção das medidas previstas nos protocolos. Ainda, 56,6% relataram que os profissionais sofrem pressão para prescrição de antimicrobianos.

A influência de fatores socioeconômicos e determinantes em saúde no uso de antimicrobianos foi demonstrado previamente em outros estudos.

Alguns fatores relacionados a diferentes níveis de consumo de antimicrobianos foram o Produto Interno Bruto, densidade de médicos generalistas na população, nível educacional, número de estabelecimentos de saúde e preços de antibióticos ^(51, 66-68). No entanto, há escassez de estudos que demonstrem a relação entre a regulação de venda de antimicrobianos e determinantes socioeconômicos. Kliemann et al. ⁽⁴⁹⁾, em estudo realizado com dados do estado de São Paulo de 2008 a 2012, demonstraram maior impacto da política de restrição de vendas em áreas com maior percentual da população do sexo feminino, mas não encontraram associação de determinantes socioeconômicos com efetividade da lei. Como o Brasil é um país de proporções continentais, esses resultados não podem ser extrapolados para as outras regiões e estados.

As mesorregiões 3, 6, 7 e 10, que demonstraram impacto significativo da política de restrição e interação dessa política com a cobertura de atenção básica, pertencem a três diferentes macrorregiões. A análise descritiva dos indicadores socioeconômicos avaliados para esses locais não demonstra diferenças dessas áreas em relação às outras mesorregiões estudadas, de modo que a investigação de variáveis adicionais relacionadas à Atenção Básica desses locais é necessária para melhor entendimento da efetividade da política de restrição.

Observou-se que o impacto da política de regulamentação nas mesorregiões se deu em decorrência da queda de amoxicilina. Essa medicação é uma das mais conhecidas pelo público leigo e frequentemente utilizada para tratamento de amigdalite, doenças respiratórias e infecções do trato urinário. Volpato et al., em um estudo realizado antes da regulamentação da venda de antimicrobianos, demonstraram que amoxicilina era a medicação mais recomendada em balcões de farmácias sem prescrição médica ⁽⁶⁹⁾. Por outro lado, quinolonas são drogas relativamente recentes e frequentemente prescritas por médicos por serem eficazes para tratamento das principais síndromes infecciosas da comunidade e pela comodidade posológica. Estudos que avaliem determinantes da prescrição médica no Brasil, como influência do programa

curricular na formação profissional, programas de educação continuada, interação com a indústria farmacêutica e o papel de sociedades médicas são necessários para esclarecer esse tema.

Apesar de a maioria das mesorregiões não demonstrar impacto da lei na venda de azitromicina e de quinolonas, observou-se que as vendas de azitromicina foram associadas ao número de internações hospitalares em oito das mesorregiões analisadas, o que pode estar associado a ocorrência de infecções respiratórias. A venda de quinolonas foi associada ao PIB *per capita* e a menor mortalidade infantil em cinco mesorregiões. Como essas drogas são frequentemente de maior custo que as outras medicações analisadas, seu consumo pode ser influenciado pelo poder aquisitivo da população.

Mais do que a redução de consumo de antimicrobianos, a implementação de políticas de regulação tem como objetivo final a redução da resistência microbiana. Este estudo demonstrou que a implementação da política de restrição teve impacto em resistência microbiana para bactérias de importância na comunidade. No Brasil, até recentemente, não havia um sistema de vigilância nacional estruturado para avaliação de resistência bacteriana, com exceção de dados do SIREVA que são publicados anualmente ⁽⁵⁷⁾. Dessa forma, a análise foi realizada para a região metropolitana de São Paulo através de parceria com a rede de laboratórios DASA.

Apesar de vários trabalhos correlacionarem o consumo de antibióticos com resistência bacteriana, este é o primeiro estudo que demonstra impacto da restrição de vendas de antibióticos na resistência ⁽⁷⁰⁻⁷²⁾. Como os mecanismos envolvidos na aquisição de resistência bacteriana são complexos, não havia definição sobre quanto tempo após a lei seria necessário para que fosse observado impacto na resistência bacteriana decorrente da queda de venda de antibióticos. O uso de modelo de regressão dinâmica permitiu a detecção de associação significativa entre a venda de antimicrobianos e resistência em qualquer período após a

implementação da restrição. Nesse estudo, tal impacto foi observado em aproximadamente 1 ano após essa medida.

Para avaliação de resistência bacteriana, foram escolhidas duas importantes espécies causadoras de infecção do trato urinário e pneumonia na comunidade – *E. coli* e *S. pneumoniae*, respectivamente. Para *E. coli*, observou-se uma diminuição importante da resistência para amoxicilina e cotrimoxazol, que foi associada a queda na venda dessas medicações após implementação da política de restrição. Por outro lado, apesar de haver associação entre venda de ciprofloxacina e resistência a essa droga, não houve impacto da medida de restrição de venda para este antimicrobiano, semelhante ao que foi observado na análise por mesorregiões. Além disso, o aumento de vendas de ciprofloxacina nesse período foi associado a um aumento da proporção de isolados produtores de ESBL, o que representa um dado alarmante. O aumento da proporção de ESBL em enterobactérias resistentes a ciprofloxacina foi reportado em estudos anteriores e dados recentes sugerem que essa associação pode ser mediada por plasmídeo ^(73, 74).

Mattos et al avaliaram o impacto da política de restrição de venda na resistência bacteriana em amostras de *E. coli* isoladas de trato urinário de pacientes provenientes de um hospital universitário na região metropolitana de Campinas-SP ⁽⁷⁵⁾. Os autores analisaram a proporção de isolados resistentes de 2009 a 2015 e não observaram impacto da política de restrição, a despeito da queda de venda de antimicrobianos imediatamente após a sua implementação. No entanto, o fato de as amostras serem obtidas de um hospital universitário pode ter levado a um viés para maior ocorrência de resistência. Além disso, diferenças regionais relacionadas a determinantes socioeconômicos, acesso e qualidade de assistência à saúde podem ter contribuído para diferentes achados entre o nosso estudo e o realizado em Campinas.

Para *S. pneumoniae*, foi observada uma associação significativa entre vendas e resistência bacteriana para todas as drogas analisadas. Para

amoxicilina e cotrimoxazol, semelhante ao que foi observado em isolados de *E. coli*, observou-se queda da resistência bacteriana após implementação da regulamentação de venda desses antibióticos. No entanto, similarmente ao observado para quinolonas em *E. coli*, em *S. pneumoniae* foi observado um aumento da resistência a azitromicina após 2013. Macrolídeos são drogas comumente prescritas para tratamento de infecções do trato respiratório e são considerados primeira linha de tratamento de pneumonia comunitária no Brasil ⁽⁷⁶⁾. Como já explicitado anteriormente, a avaliação de padrões de prescrição médica no país é necessária para entender a ausência de impacto da política de regulamentação nessas drogas.

Para análise da resistência em *S. pneumoniae* durante o período de estudo, também foi considerada a introdução da vacina pneumocócica 10-valente (PCV-10) no PNI em março de 2010. A implementação da PCV-10 foi associada a diminuição de infecções invasivas causadas pelos sorotipos vacinais. Além disso, uma maior prevalência do sorotipo 19 foi observada após a introdução da vacina, o qual é associado a maior resistência a penicilina e ceftriaxona ^(77, 78). Nesse estudo, a introdução da PCV-10 não foi associada a aumento da proporção de isolados resistentes a penicilina que, pelo contrário, apresentou queda durante o período estudado, reforçando a hipótese de que essa diminuição tenha sido associada a diminuição da venda de amoxicilina.

Levando-se em conta a classificação AWaRe de medicamentos realizada pela OMS, é importante ressaltar que a política de restrição de vendas de antimicrobianos foi associada a diminuição de vendas e resistência a drogas do grupo Access (amoxicilina, cotrimoxazol), que deveriam ter mais ampla disponibilidade para a população; ao passo que não foi observado impacto para drogas classificadas como Watch (azitromicina, ciprofloxacina), que deveriam ser usadas com mais parcimônia. Para essas duas últimas drogas, o aumento da resistência bacteriana observado após a política de implementação chama atenção para possíveis efeitos indesejados dessa medida e reforça a necessidade de

implementação de estratégias multimodais para combate a resistência bacteriana além de medidas governamentais.

Esse estudo apresenta diversas limitações. Primeiramente, os dados de vendas de antimicrobianos obtidos não garantem que as medicações compradas tenham sido efetivamente consumidas. Além disso, diversos fatores que influenciam o consumo de antimicrobianos não puderam ser investigados, como aspectos sócio-culturais, diferenças em práticas de fiscalização, padrões de prescrição médica e medidas educacionais nas áreas estudadas. Além disso, a partir de 2013 não foi possível avaliar o consumo de antimicrobianos no setor público, embora estudo prévio tenha mostrado que esse setor não foi afetado pela política de restrição ⁽⁴⁸⁾. Esse dado seria importante para um melhor entendimento da associação entre a política e a cobertura de atenção básica. Com relação às bases de dados analisadas para isolados de *E. coli*, não foi possível excluir múltiplos isolados de um mesmo paciente ou definir se tais pacientes tinham histórico de hospitalização recente. No entanto, a importância desse microrganismo em infecções comunitárias e o tamanho amostral (mais de 400.000 isolados) sugerem confiabilidade dos dados avaliados.

Apesar de este estudo ter demonstrado impacto da restrição de venda de antimicrobianos em resistência bacteriana, tais resultados não podem ser extrapolados para outros cenários, dado que efeitos diferentes dessa política foram observados em diferentes áreas do país e mesmo em diferentes países ^(62, 79). Mesmo assim, os resultados encontrados destacam a importância da utilização de estratégias combinadas no combate a resistência bacteriana, a fim de evitar consequências indesejadas de políticas de regulação, tais como a diminuição de acesso a medicações em locais sem estrutura adequada de serviços de saúde ou aumento do consumo de antimicrobianos que devem ser reservados para cenários específicos.

CONCLUSÃO

CONCLUSÃO

- A política de restrição de vendas de antimicrobianos (RDC 20/2011) implementada em outubro de 2010 foi associada a diminuição de venda dessas medicações em 4 mesorregiões do país;
- Houve associação significativa entre o impacto da política de restrição de venda e a cobertura da atenção básica;
- A política de restrição de vendas de antimicrobianos foi associada a queda de resistência bacteriana para amoxicilina e cotrimoxazol em *E. coli* e *S. pneumoniae* na região metropolitana de São Paulo;
- Não houve impacto da política de restrição de venda de quinolonas e azitromicina, havendo também aumento de resistência bacteriana a essas drogas no período estudado.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Wood J. Penicillin: the Oxford story. Oxford News Blog. 2010. Disponível em: < <https://www.ox.ac.uk/news/science-blog/penicillin-oxford-story#:~:text=On%20the%2025th%20May%201940,survived%20for%20days%20to%20weeks>. Acesso em: 16/08/2022.
2. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponível em: < <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>>. Acesso em: 20/08/2022.
3. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5(6):229-41.
4. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, Harbarth S, Hindler JF, Kahlmeter G, Olsson-Liljequist B, Paterson DL, Rice LB, Stelling J, Struelens MJ, Vatopoulos A, Weber JT, Monnet DL. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
5. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10325):629-55.
6. O'Neil J (Chair). Tackling drug-resistant infections globally: Final Report and Recommendations. 2016. Disponível em: < https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf>. Acesso em 24/08/2022.

7. King MD, Humphrey BJ, Wang YF, Kourbatova EV, Ray SM, Blumberg HM. Emergence of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* USA 300 clone as the predominant cause of skin and soft-tissue infections. *Ann Intern Med.* 2006;144(5):309-17.
8. Wolfe CM, Cohen B, Larson E. Prevalence and risk factors for antibiotic-resistant community-associated bloodstream infections. *J Infect Public Health.* 2014;7(3):224-32.
9. Unemo M, Golparian D, Shafer WM. Challenges with gonorrhea in the era of multi-drug and extensively drug resistance - are we on the right track? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014;12(6):653-6.
10. Center for Disease Control and Prevention - CDC. Drug Resistance in the Malaria - Endemic World. 2018. Disponível em <https://www.cdc.gov/malaria/malaria_worldwide/reduction/drug_resistance.html#:~:text=The%20development%20of%20resistance%20to,vivax.>. Acesso em 15/08/2022.
11. Center for Disease Control and Prevention - CDC. Antibiotic resistance threats in the United States. 2013.
12. Yagupsky P. Emergence of antibiotic-resistant organisms in the community: Driving forces and possible solutions. *Salud i Ciencia.* 2010;17(6):510-4.
13. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. 2017. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>. Acesso em 03/08/2022.

14. Chen DK, McGeer A, de Azavedo JC, Low DE. Decreased susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* to fluoroquinolones in Canada. Canadian Bacterial Surveillance Network. *N Engl J Med*. 1999;341(4):233-9.
15. Pisani E, editor. *Antimicrobial resistance: What does medicine quality have to do with it ?* London: King's College London; 2015.
16. Arnold SR, Allen UD, Al-Zahrani M, Tan DH, Wang EE. Antibiotic prescribing by pediatricians for respiratory tract infection in children. *Clin Infect Dis*. 1999;29(2):312-7.
17. Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998;279(11):875-7.
18. United Kingdom. The National Institute for Health and Care Excellence – NICE. *Respiratory tract infections - antibiotic prescribing: prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care*. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 Jul.
19. McEwen SA, Collignon PJ. Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiol Spectr*. 2018 Mar;6(2).
20. Carvalho FM, Valiatti TB, Santos FF, Silveira ACO, Guimarães APC, Gerber AL, Souza CO, Cassu Corsi D, Brasiliense DM, Castelo-Branco DSCM, Anzai EK, Bessa-Neto FO, Guedes GMM, de Souza GHA, Lemos LN, Ferraz LFC, Bahia MNM, Vaz MSM, da Silva RGB, Veiga R, Simionatto S, Monteiro WAP, Lima WAO, Kiffer CRV, Campos Pignatari AC, Cayô R, de Vasconcelos ATR, Gales AC. Exploring the bacteriome and resistome of humans and food-producing animals in Brazil. *Microbiol Spectr*. 2022 Aug 22;e0056522.

21. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zaraa S, Henry NJ, Deshpande A, Reiner RC Jr, Day NPJ, Lopez AD, Dunachie S, Moore CE, Stergachis A, Hay SI, Dolecek C. Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000-18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health*. 2021;5(12):e893-e904.
22. Martinez KA, Rood M, Jhangiani N, Kou L, Boissy A, Rothberg MB. Association between antibiotic prescribing for respiratory tract infections and patient satisfaction in direct-to-consumer telemedicine. *JAMA Intern Med*. 2018;178(11):1558-60.
23. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(6):794-801.
24. Polly M, de Almeida BL, Lennon RP, Cortês MF, Costa SF, Guimarães T. Impact of the COVID-19 pandemic on the incidence of multidrug-resistant bacterial infections in an acute care hospital in Brazil. *Am J Infect Control*. 2022;50(1):32-8.
25. The FAO-OIE-WHO Collaboration. A Tripartite Concept Note. Sharing responsibilities and coordinating global activities to address health risks at the animal-human-ecosystems interfaces. FAO-OIE-WHO; April 2010.
26. World Economic Forum. *Global Risks 2013*. Eighth Edition. An Initiative of the Risk Response Network. Geneva, Switzerland: World Economic Forum; 2013.
27. AWaRe Classification Database Antibiotics [Internet]. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/01-10-2019-who-releases-the-2019-aware-classification-antibiotics>>. Acesso em 13/08/2022.

28. Global Leaders Group of Antimicrobial Resistance. 2022. Disponível em: <<https://www.amrleaders.org/about-us/what-we-do>>. Acesso em 13/08/2022.
29. World Health Organization. WHO Strategic Priorities on Antimicrobial Resistance: Preserving antimicrobials for today and tomorrow. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rede Nacional de Monitoramento e Rede Nacional de Monitoramento e Controle da Resistência Microbiana em Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde – Rede RM. 2005.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.237, de 23 de agosto de 2012. Institui a Câmara Técnica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM), com a finalidade de assessorar a Diretoria Colegiada da ANVISA na elaboração de normas e medidas para o monitoramento, controle e prevenção da resistência microbiana em serviços de saúde no Brasil. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.
32. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Plano Nacional para a Prevenção e Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos

no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR) [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde;.2019. 24 p.

35. Pillonetto M, Jordão RTS, Andraus GS, Bergamo R, Rocha FB, Onishi MC, de Almeida BMM, Nogueira KDS, Dal Lin A, Dias VMCH, de Abreu AL. The experience of implementing a National Antimicrobial Resistance Surveillance System in Brazil. *Front Public Health*. 2021;8:575536.

36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Avaliação Nacional das ações para prevenção e controle das Infecções e Gerenciamento do uso de Antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde - 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/servicosdesaude/prevencao-e-controle-de-infeccao-e-resistencia-microbiana/gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>>. Acesso em 24/08/2022.

37. Wirtz VJ, Herrera-Patino JJ, Santa-Ana-Tellez Y, Dreser A, Elseviers M, Vander Stichele RH. Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four Latin American countries. *Trop Med Int Health*. 2013;18(6):665-73.

38. Rivas P, Alonso G. [Regulations governing the dispensing of medications and their effect on antibiotic consumption in Venezuela]. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(6):592-7.

39. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Dreser A, Leufkens HG, Wirtz VJ. Impact of over-the-counter restrictions on antibiotic consumption in Brazil and Mexico. *PLoS One*. 2013;8(10):e75550.

40. Paim J, Travassos C, Almeida C, Bahia L, Macinko J. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. *Lancet*. 2011;377(9779):1778-97.

41. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde (SAPS). Informação e Gestão da Atenção Básica. 2020. Disponível em: <https://egestorab.saude.gov.br/paginas/ acessoPublico/relatorios/relHistoricoCoberturaAB.xhtml>> Acesso em 14/05/2022.
42. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Política Nacional de Medicamentos. Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n. 25. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. 40 p.
43. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução Nº 338, de 06 de maio de 2004 Aprova a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
44. Brasil. Ministério da Saúde. Decreto nº 5090, de 20 de maio de 2004. Regulamenta a lei nº 2858, de 13 de abril de 2004, e institui o "Programa Farmácia Popular do Brasil", e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
45. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Dados e Indicadores de Saúde do Setor, 2018. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>>. Acesso em 30/07/2022.
46. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2011;11(9):692-701.
47. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC Nº 44 de 26 de outubro de 2010. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde; 2010.

48. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Neto FC, Lobo RD, Pedroso de Lima AC, Levin AS. The impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs: preliminary analysis of national data. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1605.
49. Kliemann BS, Levin AS, Luisa Moura M, Boszczowski I, Lewis JJ. Socioeconomic determinants of antibiotic consumption in the State of Sao Paulo, Brazil: The effect of restricting over-the-counter sales. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167885.
50. Marra F, Mak S, Chong M, Patrick DM. The relationship among antibiotic consumption, socioeconomic factors and climatic conditions. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2010;21(3):e99-e106.
51. Masiero G, Filippini M, Ferech M, Goossens H. Socioeconomic determinants of outpatient antibiotic use in Europe. *Int J Public Health*. 2010;55(5):469-78.
52. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M; ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365(9459):579-87.
53. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br/home/>>. Acesso em: 25/07/2018.
54. Brasil. Ministério da Saúde. Portal da Saúde: informações em saúde. Disponível em: <www.datasus.gov.br>. Acesso em 25/07/2018.
55. Hutchinson JM, Patrick DM, Marra F, Ng H, Bowie WR, Heule L, Muscat M, Monnet DL. Measurement of antibiotic consumption: A practical guide to the use of the Anatomical Therapeutic Chemical classification and Defined Daily Dose system methodology in Canada. *Can J Infect Dis*. 2004;15(1):29-35.

56. Organization Panamericana di Salud – OPAS. Informe regional de SIREVA II - 2015. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos bacterianos. Washington – DC: Organization Panamericana di Salud, 2015.
57. Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, Santos JB, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2014;2(6):464-71.
58. Weinstein MP, Lewis JS 2nd. The Clinical and Laboratory Standards Institute Subcommittee on Antimicrobial Susceptibility Testing: Background, organization, functions, and processes. *J Clin Microbiol.* 2020;58(3):e01864-19.
59. Clinical & Laboratory Standards Institute – CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. CLSI supplement M100. 28th ed. Wayne, PA: Clinical & Laboratory Standards Institute; 2018.
60. Heil EL, Johnson JK. Impact of CLSI Breakpoint Changes on Microbiology Laboratories and Antimicrobial Stewardship Programs. *J Clin Microbiol.* 2016;54(4):840-4.
61. Migon HS, Gamerman D, Louzada-Neto F. *Statistical Inference: an integrated approach.* 2 ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2014.
62. Jacobs TG, Robertson J, van den Ham HA, Iwamoto K, Bak Pedersen H, Mantel-Teeuwisse AK. Assessing the impact of law enforcement to reduce over-the-counter (OTC) sales of antibiotics in low- and middle-income

countries; a systematic literature review. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):536.

63. Bavestrello FL, Cabello MÁ. Consumo comunitario de antimicrobianos en Chile, 2000-2008. *Rev Chil Infectol.* 2011;28(2):5.

64. Vacca CP, Niño CY, Reveiz L. [Restriction of antibiotic sales in pharmacies in Bogotá, Colombia: a descriptive study]. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(6):586-91.

65. Muri-Gama AS, Figueras A, Secoli SR. Inappropriately prescribed and over-the-counter antimicrobials in the Brazilian Amazon Basin: We need to promote more rational use even in remote places. *PLoS One.* 2018;13(8):e0201579.

66. Zanichelli V, Tebano G, Gyssens IC, Vlahović-Palčevski V, Monnier AA, Stanic Benic M, Harbarth S, Hulscher M, Pulcini C, Huttner BD. Patient-related determinants of antibiotic use: a systematic review. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(1):48-53.

67. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: evidence from Switzerland. *Health Policy.* 2006;78(1):77-92.

68. Harbarth S, Albrich W, Brun-Buisson C. Outpatient antibiotic use and prevalence of antibiotic-resistant pneumococci in France and Germany: a sociocultural perspective. *Emerg Infect Dis.* 2002;8(12):1460-7.

69. Volpato DE, de Souza BV, Dalla Rosa LG, Melo LH, Daudt CA, Deboni L. Use of antibiotics without medical prescription. *Braz J Infect Dis.* 2005;9(4):288-91.

70. Terahara F, Nishiura H. Fluoroquinolone consumption and *Escherichia coli* resistance in Japan: an ecological study. BMC Public Health. 2019;19(1):426.
71. Jarlier V, Diaz Högberg L, Heuer OE, Campos J, Eckmanns T, Giske CG, Grundmann H, Johnson AP, Kahlmeter G, Monen J, Pantosti A, Rossolini GM, van de Sande-Bruinsma N, Vatopoulos A, Žabicka D, Žemličková H, Monnet DL, Simonsen GS; Ears-Net Participants. Strong correlation between the rates of intrinsically antibiotic-resistant species and the rates of acquired resistance in Gram-negative species causing bacteraemia, EU/EEA, 2016. Euro Surveill. 2019;24(33):1800538.
72. Kenyon C. Population-level macrolide consumption is associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori*: An ecological analysis. Int J Infect Dis. 2019;85:67-9.
73. Ben Zakour NL, Alsheikh-Hussain AS, Ashcroft MM, Khanh Nhu NT, Roberts LW, Stanton-Cook M, Schembri MA, Beatson SA. Sequential acquisition of virulence and fluoroquinolone resistance has shaped the evolution of *Escherichia coli* ST131. mBio. 2016;7(2):e00347-16.
74. Al-Marzooq F, Mohd Yusof MY, Tay ST. Molecular analysis of ciprofloxacin resistance mechanisms in Malaysian ESBL-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates and development of mismatch amplification mutation assays (MAMA) for rapid detection of *gyrA* and *parC* mutations. Biomed Res Int. 2014;2014:601630.
75. Mattos KPH, Visacri MB, Quintanilha JCF, Lloret GR, Cursino MA, Levin AS, Levy CE, Moriel P. Brazil's resolutions to regulate the sale of antibiotics: Impact on consumption and *Escherichia coli* resistance rates. J Glob Antimicrob Resist. 2017;10:195-9.

76. Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, Gomes M, Teixeira PJZ, Martins R, Silva R, Athanazio RA, Silva RMD, Pereira MC. 2018 recommendations for the management of community acquired pneumonia. *J Bras Pneumol*. 2018;44(5):405-23.
77. Andrade AL, Minamisava R, Policena G, Cristo EB, Domingues CM, de Cunto Brandileone MC, Almeida SC, Toscano CM, Bierrenbach AL. Evaluating the impact of PCV-10 on invasive pneumococcal disease in Brazil: A time-series analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(2):285-92.
78. Brandileone MC, Zanella RC, Almeida SCG, Cassiolato AP, Lemos APS, Salgado MM, Higa FT, Minamisava R, Andrade AL. Long-term effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children in Brazil. *Vaccine*. 2019;37(36):5357-63.
79. Rogers Van Katwyk S, Grimshaw JM, Nkangu M, Nagi R, Mendelson M, Taljaard M, Hoffman SJ. Government policy interventions to reduce human antimicrobial use: A systematic review and evidence map. *PLoS Med*. 2019;16(6):e1002819.