



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA**  
**MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

**SIDARTA FIGUEREDO SILVA**

**PANORAMA DA COMERCIALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NO  
BRASIL SOB A ÓTICA DO SISTEMA NACIONAL DE  
GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS**

**Brasília**  
**2019**

**SIDARTA FIGUEREDO SILVA**

**PANORAMA DA COMERCIALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NO  
BRASIL SOB A ÓTICA DO SISTEMA NACIONAL DE  
GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia - Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Orientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Raquel de Carvalho Montenegro.

Coorientadora: Prof.<sup>a</sup>. Dra. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.

**Brasília  
2019**

---

S583

Silva, Sidarta Figueredo.

Panorama da Comercialização de Antimicrobianos no Brasil sob a ótica do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados / Sidarta Figueredo Silva. – 2019.

44 f. : il. color.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica, Fortaleza, 2019.

Orientação: Prof. Dr. Raquel de Carvalho Montenegro.

Coorientação: Prof. Dr. Débora Castelo Branco de Souza Collares Maia.

1. Antimicrobianos. 2. Antibióticos. 3. Resistência Microbiana. 4. Acesso a Medicamentos. 5. Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados. I. Título.

CDD 615.1

---

**SIDARTA FIGUEREDO SILVA**

**PANORAMA DA COMERCIALIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NO  
BRASIL SOB A ÓTICA DO SISTEMA NACIONAL DE  
GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia – Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Farmacologia Clínica.

Aprovada em: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Raquel Carvalho Montenegro (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

---

Prof.<sup>a</sup> Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner  
Universidade Federal do Ceará (UFC)

A Deus.

Aos meus pais, Helena e Heron, ao meu amor  
Karoline e aos meus filhos, Davi e Beatriz.

## **AGRADECIMENTOS:**

A Deus, por me reservar as melhores pessoas e o melhor caminho.

À Karoline, por ser minha companheira de todos os momentos.

Às Prof.<sup>a</sup>. Dra. Raquel de Carvalho Montenegro e Dra. Débora Castelo Branco por me mostrarem a melhor forma de análise do assunto proposto.

Aos professores participantes da banca examinadora Dra. Raquel de Carvalho Montenegro, Dra. Caroline de Fátima Aquino Moreira Nunes e Dra. Mirna Marques Bezerra Brayner pelo tempo, pelas valiosas colaborações e sugestões.

A Fábio Almeida de Santana por sempre conseguir me socorrer na configuração e formatação desta dissertação e me auxiliar no uso de ferramentas estatísticas.

Aos colegas da Gerência de Produtos Controlados-GPCON-ANVISA por sempre me atenderem na solicitação dos dados do SNGPC.

À Marcia Gonçalves de Oliveira pelas reflexões, críticas e sugestões.

À Anvisa e a Universidade Federal do Ceará, pela oportunidade.

À População brasileira, que mesmo sem saber, subsidiou a realização do mestrado.

“É um erro capital teorizar antes de termos dados. Inconscientemente se começa a distorcer os fatos para atender às teorias...”

Sherlock Holmes, Um Escândalo na Boemia, 1892

## RESUMO

O início do uso de antimicrobianos a partir da década de 1930 foi fator primordial para a redução sobre as taxas de mortalidade no mundo desenvolvido. Além do uso na saúde humana, os antimicrobianos, também, são usados na saúde animal e em outras atividades comerciais. Ocorre que o uso indiscriminado de antimicrobianos pode gerar um dos principais problemas de saúde pública, a resistência microbiana. Na tentativa de contribuir com a redução da resistência aos antimicrobianos a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 26 de outubro de 2010, determinou a retenção da receita de antimicrobianos dispensados em drogarias e farmácias do país. Neste trabalho, analisa-se o acesso e consumo brasileiro de medicamentos antimicrobianos, por meio de um estudo farmacoepidemiológico descritivo a partir de dados de prescrição e de consumo escriturados por estabelecimentos farmacêuticos no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados-SNGPC. Nesse estudo foi identificada uma tendência de consumo sazonal relacionada, provavelmente, ao inverno. Assim como, um percentual de prescrição de odontólogos bem maior que o descrito em outros artigos. Os estados que apresentam o maior consumo per capita de antimicrobianos industrializados se repetem, são Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais e Paraná. O estado, por meio da ANVISA, deve revisitar essa medida de controle, para realizar ajustes e reforçar a conscientização do uso racional desses medicamentos, a fim de obter bons resultados como o caso do Chile.

**Palavras-chave:** Antimicrobianos; Antibióticos; Resistência Microbiana; Acesso a Medicamentos; Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados.

## **ABSTRACT**

The onset of antimicrobial use from the 1930s was a major factor in reducing mortality rates in the developed world. Besides use in human health, antimicrobials, too, are used in animal health and other commercial activities. It occurs that the indiscriminate use of antimicrobials can generate one of the main problems of public health, microbial resistance. In an attempt to contribute to the reduction of antimicrobial resistance, the Brazilian Health Regulatory Agency (ANVISA), on October 26, 2010, determined the retention of the antimicrobial prescription dispensed in pharmacies in the country. In this work, Brazilian access and consumption of antimicrobial drugs are analyzed through a descriptive pharmacoepidemiological study based on prescription and consumption data carried out by pharmaceutical establishments in the National System of Controlled Products Management (SNGPC). In this study, a trend of seasonal consumption was probably related to winter. As well as, a percentage of dentists' prescription much higher than that described in other articles. The states that present the highest per capita consumption of industrialized antimicrobials are Rio Grande do Sul, São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais and Paraná. The state, through ANVISA, should revisit this control measure, in order to make adjustments and increase awareness of the rational use of these medicines, in order to obtain good results as in the case in Chile.

**Key Words:** Antimicrobials; Antibiotics; Microbial Resistance; Access to Medicine; National Controlled Product Management System.

## LISTA DE FIGURA

Figura 1.0 - Período de consulta dos Sistemas de Informação.....	25
---	----

## LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1: Total de unidades físicas de antimicrobianos em formulação industrializada dispensadas mensalmente em farmácias e drogarias credenciadas no SNGPC, Brasil, maio/2013 a dezembro/2014.....27
- Gráfico 2: Percentual de receitas de antimicrobianos para uso humano dispensadas em estabelecimentos credenciados no SNGPC conforme conselho de classe dos prescritores, Brasil, maio/2013 a dezembro/2014.....28
- Gráfico 3: Consumo de antimicrobianos industrializados nas Unidades da Federação. Brasil. 2013 a 2016.....30
- Gráfico 4: Consumo de antimicrobianos: total antimicrobianos SNGPC, amoxicilina, azitromicina e cefalexina industrializados. Brasil. 2013 a 2016.....34
- Gráfico 5: DDD por 1000 habitantes dia conforme classe de antimicrobiano. Brasil, 2015 a 2017.....35

## **LISTA DE QUADRO**

Quadro 1 -Descrição dos sistemas de informação.....	25
---	----

## **LISTA DE TABELA**

Tabela 1 - Quantidade de Apresentações comercializadas no Mercado Farmacêutico Brasileiro entre 2010 e 2014 principais substâncias classificadas como antimicrobianos.....20

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
DDD	Dose Diária Definida
EUM	Estudo de Utilização de Medicamento
MS	Ministério da Saúde
MAPA	Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PNM	Política Nacional de Medicamento
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
RE	Resolução Executiva
SAMMED	Sistema de Acompanhamento do Mercado de Medicamentos
SCMED	Secretaria Executiva de Câmara de Medicamentos
SNGPC	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados
SNVS	Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
UFD	Unidades Físicas Dispensadas

## SUMÁRIO

1.1 Introdução.....	12
1.1.1 Histórico e aplicações de uso dos antimicrobianos.....	12
1.1.2 Resistência a antimicrobianos: impacto mundial e dinâmica de aquisição.....	13
1.1.3 Legislação e controle.....	15
1.2 Justificativa.....	21
2 Objetivos.....	23
3.1 Materiais e Métodos.....	24
3.1.1 Tipo de estudo e tratamento estatístico.....	24
3.1.2 Coleta de dados do consumo de antimicrobianos.....	24
3.1.3 Medidas de consumo de antimicrobianos.....	25
3.2 Aspectos Éticos.....	26
4. Resultados e Discussão.....	27
5 Considerações Finais.....	38
6 Referências.....	39

## **1.1 INTRODUÇÃO**

### **1.1.1 Histórico e aplicações dos antimicrobianos**

De acordo com Le Couter (2006) embora seja impossível obter estatísticas precisas da mortalidade em séculos passados, os demógrafos estimaram o tempo de vida médio, em algumas sociedades de 3500 a.C. até por volta de 1750 a.C. a expectativa de vida nas sociedades europeias oscilou entre 30 e 40 anos; na Grécia clássica, por volta de 680 a.C., chegou a se elevar até 41 anos; na Turquia, em 1400 d.C., era de apenas 31 anos. Em razão de melhorias na agricultura e bom sistema de transporte, ao mesmo tempo, medidas mais eficazes de higiene pessoal e de saúde pública, as taxas de mortalidade no mundo desenvolvido vêm caindo constantemente, desde 1860. Ainda segundo o mesmo autor, o golpe decisivo contra aquelas bactérias que durante séculos causaram incalculável desgraça e morte foi dado pelos antibióticos. A partir da década de 1930, o efeito dessas drogas sobre a mortalidade por doenças infecciosas foi nítido. Depois da introdução das sulfas para o tratamento da pneumonia, uma complicação comum com o vírus do sarampo, a taxa de mortalidade por sarampo declinou rapidamente. Pneumonia, tuberculose, gastrite e difteria, que figuravam entre as principais causas de morte nos Estados Unidos, em 1900, hoje estão fora da lista. Por outro lado, apesar dos benefícios trazidos pelos antimicrobianos, as bactérias desenvolveram mecanismos para burlar os efeitos dos antibióticos, desenvolvendo a resistência, como um mecanismo de defesa (LE COUTER, 2006).

Além do uso na saúde humana, os antimicrobianos também são usados para prevenir (profilaxia em animais com alto risco de adquirir infecção) e tratar doenças em animais, assim como, utilizados como promotores do crescimento na alimentação animal. Foi o uso de antimicrobianos que permitiu o grande aumento na produção animal. Adicionalmente, são utilizados como aditivos em plantações de frutas, vegetais e orquídeas etc., especialmente em árvores frutíferas a fim de prevenir doenças em plantas (AYUKEKBONG, 2017).

O uso indiscriminado e inadequado dos antimicrobianos, não só na saúde humana, mas também na saúde animal e em setores com fins econômicos e comerciais contribuiu significativamente para a emergência de microrganismos resistentes às diversas classes de antimicrobianos.

### **1.1.2 Resistência a antimicrobianos: impacto mundial e dinâmica de aquisição**

Define-se como resistência antimicrobiana a capacidade de um microrganismo de resistir à ação de um agente antimicrobiano. É uma adaptação do microrganismo ao seu meio ambiente e resulta em uma redução ou eliminação da eficácia do agente antimicrobiano para curar ou prevenir a infecção causada por este microrganismo. Algumas bactérias, por exemplo, podem ser naturalmente resistentes a certos antibióticos (resistência intrínseca ou inerente). Por outro lado, a resistência adquirida que ocorre quando bactérias normalmente sensíveis a antibióticos se tornam resistentes, como resultado da adaptação à exposição a drogas antimicrobianas, representa o grande foco da preocupação mundial (ANVISA, 2017).

Dentre os principais problemas de saúde pública, a resistência antimicrobiana tem sido presente em todas as partes do mundo, se tornando um dos principais desafios da saúde pública. Uma grande ação colaborativa entre várias nações e vários setores é necessária. Planos nacionais abrangentes, baseados em uma abordagem multisetorial e com financiamento sustentável, estão entre as principais formas de para combater a resistência antimicrobiana globalmente. Ademais, um mecanismo de vigilância nacional e uma rede de laboratórios estruturada são essenciais na detecção, análise e rastreabilidade de microrganismos resistentes (WHO, 2014).

A resistência microbiana (RM) aos antimicrobianos é uma grande ameaça à saúde pública mundial, pois gera uma série de consequências que comprometem, não apenas os pacientes, mas toda a população, como, por exemplo, o aumento da morbidade e mortalidade, o aumento do período de internação, entre outras que impõe enormes custos a todos os países. Na União Europeia, cerca de 25.000 pacientes morrem a cada ano de infecções causadas por bactérias multirresistentes e os custos associados são estimados em cerca de 1,5 bilhão de euros ano. Já nos Estados Unidos da América, as infecções causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos custam mais de 20 bilhões de dólares por ano e geram mais de 8 milhões de dias de internação hospitalar adicionais (ANVISA, 2017).

A fim de entender, em parte, as causas da resistência a antimicrobianos, precisamos entender as etapas sequenciais envolvidas para que o medicamento chegue ao eventual uso do paciente, que inclui: produção, distribuição, prescrição, dispensação, e finalmente o uso do

medicamento por um paciente ou na produção animal. Assim, conseqüentemente, qualquer prática imprudente ao longo destas etapas pode resultar no aumento da resistência (AYUKEKBONG, 2017).

De acordo com Ayukekbong (2017), o tema é tão crítico que o Reino Unido, os EUA e a OMS definiram planos estratégicos para enfrentamento do problema, conforme descrito a seguir: a) em setembro de 2013 o Reino Unido lançou o plano de 5 anos de estratégias para combate a resistência a antimicrobiana; b) em setembro de 2014, o governos dos Estados Unidos da América lançou a estratégia nacional de combate a resistência antimicrobiana; c) em maio de 2015, a Organização Mundial de Saúde divulgou um plano de ação de combate a resistência antimicrobiana.

A abordagem multisetorial se faz necessária, uma vez que ações isoladas de controle não articuladas terminam resultando em ações, cuja efetividade é questionável, visto que os antimicrobianos têm uso humano, veterinário e na agricultura. Ante essa problemática, faz-se premente que o ambiente regulatório seja claro e preciso, com o fito de garantir a eficácia e segurança das ações. No caso específico do Brasil, onde dois atores despontam: ANVISA, que controla e monitora o uso de medicamentos antimicrobianos em ambiente comunitário e hospitalar e regulamenta boas práticas de fabricação e registro de alguns alimentos; e o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento-MAPA, que é responsável por regulamentar o nível de micro-organismos resistentes em alimentos e controle de uso de antimicrobianos no âmbito veterinário. No cenário brasileiro, há sobreposição de competências, que tornam o processo regulatório ainda mais complexo. Os papéis exercidos por estes entes regulatórios se apresentam, também, como ferramenta de monitorização da presença e disseminação de isolados multirresistentes, por meio dos alimentos. O monitoramento da avaliação do perfil da resistência dos microrganismos é instrumento de controle sanitário (HESSEL, 2015).

### **1.1.3 Legislação e Controle**

A saúde é um direito de todos e dever do Estado (BRASIL, CF 1988). Diante do mencionado mandamento constitucional desta República, cabe ao estado garantir à sua população o acesso aos medicamentos. Apesar de o acesso aos medicamentos ser um direito da

população, esta se defronta com a seguinte problemática: ao tempo em que o medicamento é um produto terapêutico é, também, na realidade factual um bem de consumo em uma sociedade capitalista e desigual. O medicamento é um bem social (Lucchese 2001a), concepção que derivou da reforma sanitária, consagrada na VII Conferência Nacional de Saúde, e consolidada na Constituição de 1988, na Lei Complementar 8080, de 1990. A universalização impulsionou a industrialização e ensejou a produção, em larga escala, de amplo leque de produtos, dentre esses os medicamentos, para atender as exigências e necessidades de saúde da população. O medicamento, como instrumento importante nas ações de saúde e para atender as exigências e necessidades de saúde da população, deve ser entendido como um bem público, cujo acesso deve ser tutelado pelo Estado; entretanto, é uma concepção que conflita com as práticas do mercado.

O estado, como ente regulador socioeconômico, age no mercado, por meio da ANVISA, ao criar mecanismos de controle de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária. A ANVISA, autarquia pública federal, sob regime especial, vinculada ao Ministério da Saúde, deve ser instrumento do estado brasileiro na defesa da sociedade brasileira seja ao garantir um ambiente produtivo ativo, seja no acesso à população de bens e serviços na área da saúde com segurança, eficácia e qualidade.

Na concepção da legislação, o medicamento é um bem social que, segundo Lucchese (2001a), deriva do avanço nas áreas da medicina e da epidemiologia, paralelamente ao avanço da ciência e da tecnologia. Tais avanços impulsionaram a industrialização e ensejaram a produção, em larga escala, de amplo leque de produtos, como os medicamentos, para atender as exigências e necessidades de saúde da população. Ainda conforme este autor, o medicamento, como instrumento importante nas ações de saúde e para atender às exigências e necessidades de saúde da população, deve ser entendido como um bem público, cujo acesso deve ser tutelado pelo Estado. Porém, esse produto não é ofertado apenas pelo Estado, o que o torna uma mercadoria sujeita às práticas capitalistas e um bem de consumo. A fim de impedir que somente o interesse comercial prevalecesse, o Estado criou a Agência Nacional de Vigilância Sanitária-ANVISA, a qual é vinculada ao Ministério da Saúde-MS, a fim de normatizar produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária.

A dispensação de antimicrobianos há muito tempo, desde a década de 70, deve ser realizada obrigatoriamente com a apresentação de receita, conforme dizeres inscritos na própria tarja (faixa) vermelha das embalagens (VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA), em cumprimento ao previsto no § 2º do Art. 94 do Decreto nº. 79094 de janeiro de 1977. Entretanto, como essa regra não estava sendo cumprida regularmente, o órgão regulador, ANVISA, teve de impor um maior controle para sua prescrição e dispensação, exigindo não somente a apresentação, mas também a retenção de uma via da receita médica, bem como a escrituração da movimentação de entrada e saída desses produtos, por meio da Resolução RDC nº. 44 de 26 de outubro de 2010, revogada pela Resolução-RDC nº. 20 de 05 de maio de 2011. A ANVISA implementou esse controle, com o objetivo de alcançar os seguintes resultados: a) diminuição da automedicação e aumento do uso racional de antimicrobianos; b) redução dos casos de resistência bacteriana; c) monitoramento sanitário e farmacoepidemiológico do consumo de antimicrobianos na comunidade; d) fortalecimento da “conscientização” da população sobre a necessidade de consumir medicamentos por meio de orientação de profissional habilitado.

O Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados-SNGPC é um sistema de informação de vigilância sanitária que captura dados de movimentação de compra e venda de medicamentos comercializados em farmácias e drogarias do país. O objetivo do SNGPC é o monitoramento farmacoepidemiológico, por meio da coleta, processamento, análise e disseminação de informações sobre prescrição e consumo de medicamentos, visando contribuir com as decisões regulatórias e de vigilância sanitária dos entes que compõe o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária. Foi criado em 2007 a fim de receber arquivos de escrituração semanais de medicamentos anorexígenos, ansiolíticos, antidepressivos, isto é, medicamentos sob controle especial conforme define a Portaria n. 344/1998. Outro sistema de informação, sob gestão da ANVISA, é o Sistema de Acompanhamento de Mercado de Medicamentos-SAMMED, que é alimentado por meio de envio semestral de relatórios de comercialização das empresas detentoras de registro de medicamentos no Brasil.

Mesmo com o início da obrigatoriedade da retenção da receita de antimicrobianos em farmácias privadas, foi publicada matéria no Valor Econômico em 10/06/2011 descrevendo que o mercado de antibióticos cresceu 15% em média nos últimos três anos. Análise essa obtida a partir de dados de comercialização do IMS Health que descreve: “Em abril, os antibióticos

movimentaram R\$ 2,006 bilhões, aumento de 15% em relação ao período anterior. Em unidades, de abril/2010 a abril/2011, foram vendidas 96 milhões de apresentações, crescimento de 11% em relação ao período anterior (aumento poder de compra e ampliação atendimento hospitais)”. Essa informação nos leva a inferir que o principal contribuinte para esse aumento foi aumento da venda de antimicrobianos de uso hospitalar, até porque o início da retenção de receitas de antimicrobianos em drogarias e farmácias privadas iniciou-se na segunda quinzena de novembro/2010, isto é, no período avaliado, somente 5 meses de vigor da nova norma de controle. Uma outra matéria desse mesmo veículo de imprensa em 15/07/2011, descreve que a exigência de receita médica para antibióticos derruba vendas em farmácias e drogarias privadas (VALOR ECONÔMICO, 2011).

Diante dessa regulamentação, Resolução-RDC n. 44/2010, cabe a reflexão se em um país como o Brasil, onde algumas pessoas que moram em locais sem serviço regular de saúde pública essa medida de controle na venda de antimicrobianos em farmácias e drogarias se aplica, isto é, no contexto de saúde pública, essa medida trará mais benefícios que malefícios. No Chile, de acordo com Bavestrello (2002), em setembro de 1999, o Ministério de Saúde do Chile determinou que a dispensação de antibióticos somente ocorreria por meio da retenção da receita, para impulsionar o uso racional de antibióticos, e uma das consequências dessa medida foi a significativa redução do valor médio anual de DDD/1.000 habitantes-dia de antimicrobianos entre 1996 e 2000 no Chile, onde DDD é a dose de manutenção média presumida por dia para um medicamento usado para sua principal indicação terapêutica em adultos de 70 quilogramas. Essa definição foi criada no Simpósio sobre o consumo de medicamentos em Oslo, o Drug Utilization Research Group foi incumbido de criar uma unidade de medida padrão para avaliar o consumo de medicamentos. DDD é a unidade sugerida para medição do consumo de medicamentos em uma população, “A dose média de manutenção presumida por dia para um medicamento usado para sua principal indicação em adultos”. Em geral o número de DDD consumidas em um determinado país, região ou localidade é expresso por 1000 habitantes dia, o resultado indica o número de pessoas em cada 1000, que podem estar recebendo o tratamento padrão dado em DDD daquele medicamento, no período de um ano.

Quando os medicamentos antimicrobianos estão disponíveis sem prescrição, isso representa um problema significativo, especialmente quando combinado à baixa ou pequena

compreensão da resistência antimicrobiana por parte da sociedade. Além disso, muitos países relatam baixa capacidade para reforçar os regulamentos existentes para uso desses medicamentos em humanos, assim como baixo monitoramento da resistência antimicrobiana (WHO, 2014). Conforme descreve Aykekbong (2017), o uso inadequado de antimicrobianos é facilitado em países em desenvolvimento, uma vez que este tipo de medicamento está disponível nas prateleiras e podem ser adquiridos sem receitas médicas em drogarias ou por meio da cadeia de distribuição irregular.

De acordo com Berquó *et al* (2004) os tratamentos das infecções comunitárias de maneira inadequada têm gerado significativa resistência bacteriana, uma vez que os antimicrobianos usados de forma empírica, sem resultados de culturas e antibiograma, podem selecionar bactérias resistentes ou induzir a expressão de um fenótipo de resistência, entretanto, a grande maioria dos estudos são focados na análise dos fatores contribuintes para a resistência antimicrobiana no ambiente hospitalar. Ocorre que ações de prevenção, combate a resistência antimicrobiana isolados, somente focadas em uma área específica, raramente obtêm resultados satisfatórios, uma vez que, de acordo com a OMS (2015), todos os planos de ação para enfrentamento desse problema devem seguir os seguintes princípios: (1) **Engajamento, envolvimento de todos os setores da sociedade, incluindo uma abordagem na área de saúde.** A resistência antimicrobiana irá afetar a todos, independente de onde se vive, de ações na saúde, circunstâncias econômicas, estilo de vida ou comportamento. Assim como irá impactar setores além da saúde, como saúde animal e agricultura, segurança alimentar e desenvolvimento econômico. (2) **Primeiro prevenção.** Toda infecção prevenida não necessitará de tratamento. Os custos da ação de prevenção em todos os setores sempre serão menores que ações de tratamento, inclusive em locais com recursos limitados. (3) **Acesso.** O objetivo para preservar a habilidade de tratamento das infecções graves requer equilíbrio entre acesso e uso apropriado e existência de novos medicamentos antimicrobianos. A implementação efetiva de ações globais para enfrentar a resistência antimicrobiana depende do acesso a serviços de saúde e profissionais de saúde, veterinários, tecnologias de diagnóstico. (4) **Criação ou Aplicação das leis** destinadas a acabar com a venda de antibióticos sem prescrição.

Ao analisarmos os princípios descritos acima, fica claro que ações isoladas e não articuladas entre as várias esferas, órgãos de governo estão fadadas ao fracasso. No caso específico do Brasil, ações do governo federal devem ser articuladas entre Anvisa e MAPA, assim como com ações de governo na esfera estadual e municipal. Outro ponto a ser melhorado em nossa país se refere a ações de comunicação para a sociedade em geral sobre a importância do uso racional dos antimicrobianos. Nesse sentido e em seguimento ao determinado no documento da Organização Mundial de Saúde denominado Global Action Plan on Antimicrobial Resistance, publicado em 2015, em nosso país, em 2018, o Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única, que descreve o plano estratégico do Brasil de enfrentamento desse problema no período de 2018 a 2022 foi elaborado em convergência com os objetivos definidos pela aliança tripartite entre a Organização Mundial de Saúde (OMS), a Organização das Nações Unidas para Alimentação e a Agricultura (FAO) e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) e apresentados no Plano de Ação Global sobre a Resistência aos Antimicrobianos. O objetivo geral dos planos de ação é garantir que se mantenha a capacidade de tratar e prevenir doenças infecciosas com medicamentos seguros e eficazes, que sejam de qualidade assegurada e que sejam utilizados de forma responsável e acessível a todos que deles necessitem. Para atender à essa necessidade o plano traz a participação de vários atores: Ministério da Saúde (MS), Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Ministério das Cidades (MTCidades), Ministério da Educação e Cultura (MEC), Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), Ministério do Meio Ambiente (MMA), Fundação Nacional de Saúde (Funasa), além do apoio do Conselho Nacional de Saúde (CNS) e da Agência Nacional de Águas (ANA). O Plano tem vigência de cinco anos, de 2018 a 2022, e será avaliado anualmente, podendo sofrer ajustes por necessidade das áreas responsáveis pela execução. Esse plano contém 14 objetivos principais, 33 intervenções estratégicas e 75 atividades, alinhados aos 5 objetivos estratégicos do Plano de Ação Global.

Uma das formas de análise do impacto das medidas regulatórias são os estudos de utilização de medicamentos-EUM que objetivam estudar a comercialização, distribuição, prescrição e uso de medicamentos na sociedade, com ênfase especial nas consequências médicas, sociais e econômicas. Os EUM são estudos farmacoepidemiológicos descritivos que proporcionam informações sobre o uso de medicamentos em momento e local determinados.

Esses estudos são a principal ferramenta para detectar a má utilização, apontar possíveis fatores responsáveis, ajudar no desenho de intervenções efetivas de melhorias e avaliar os resultados dessas intervenções (ANVISA, 2012).

Segundo a OMS, 2/3 dos antibióticos são usados sem prescrição médica, as infecções causam 25% de mortes no mundo e em 45% nos países em desenvolvimento, mais de 50% das prescrições são inadequadas, 50 % dos pacientes compram antibióticos para 1 dia e 90% para um período igual ou inferior a 3 dias e mais de 50% do orçamento com medicamentos são destinados aos antimicrobianos (WANNMACHER, 2004).

Tabela 1- Quantidade de Apresentações comercializadas no Mercado Farmacêutico Brasileiro entre 2011 e 2014 e principais substâncias classificadas como antimicrobianas.

Substâncias <sup>(1)</sup>	Quantidade de apresentações por período <sup>(2)</sup>				Variação %
	JUNHO/2010 - MAIO/2011	JUNHO/2011 MAIO/2012	- JUNHO/2012 - MAIO/2013	JUNHO/2013 - MAIO/2014	
<b>Mercado Total Antimicrobiano<sup>(3)</sup></b>	<b>334.062.821</b>	<b>320.694.962</b>	<b>329.524.378</b>	<b>323.494.825</b>	<b>-3,2%</b>
GRUPO AMOXICILINA	37.525.074	34.218.371	36.272.297	30.772.291	-18,0%
GRUPO AZITROMICINA	21.758.331	20.916.475	22.944.561	19.989.984	-8,1%
GRUPO CEFALEXINA	24.765.432	24.180.934	25.332.905	26.683.826	7,7%
SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIMA	12.992.811	12.447.112	12.917.768	10.863.109	-16,4%

Fonte: SCMED/GADIP/ANVISA-Relatórios de Comercialização enviados pelas empresas (Atualizado em 13/05/2015).

A tabela 1 que descreve o consumo do mercado total de antimicrobianos e em detalhe os consumos dos grupos de amoxicilina, azitromicina, cefalexina e sulfametoxazol-trimetoprima em função de estudo denominado Mercado de Antimicrobianos no Brasil em 2009, realizado pelo Núcleo de Assessoramento Econômico em Regulação/ANVISA, segundo o qual os antimicrobianos mais comercializados eram: Amoxicilina com 14,6 %; Azitromicina com 8,8%; Cefalexina com 7,6%; Sulfametoxazol-Trimetoprima com 5,3%.

A escolha desse grupo de substâncias presente na tabela 1 como as mais consumidas do mercado de antimicrobianos é similar a abordado em outros estudos, de acordo com Wirtz *et al* (2013) o estudo avaliou o consumo dos principais grupos terapêuticos: penicilina, sulfonamida, macrolídeos, quinolonas e cefalosporinas.

De acordo com Santa-Ana-Tellez *et al*, (2013), entre janeiro de 2007 e junho de 2012, o total de antibióticos utilizados aumentou no Brasil (de 5,7 DDD/1000 habitantes-dia para 8,5 DDD/1000 habitantes-dia) no que se refere a cadeia de distribuição privada. Na tabela 1, na qual os dados foram gerados com base na cadeia total, isto é, setor público e privado, e o período não é exatamente o mesmo, mostra uma queda no mercado total, 3,2%. Assim como, ressalta-se que as unidades de avaliação de consumo na tabela 1 e no estudo descrito diferem.

A reportagem da revista Valor Econômico descreve que o mercado geral de apresentações industrializadas de antimicrobianos teve aumento do número de unidades comercializadas, os dados descritos na Tabela 1 demonstram uma variação negativa de -3,2%, quando comparado o consumo desde maio de 2011 a maio de 2014.

Outra informação que chama a atenção da Tabela 1 é o consumo do grupo cefalexina, pois foi o único que teve variação positiva, isto é, variação positiva de 7,7%.

De acordo com Wirtz *et al*, (2013), que se propuseram a analisar o impacto de medidas restritivas na dispensação de antimicrobianos na Colômbia, Chile e Venezuela, as políticas de intervenção no Chile e Colômbia, de retenção e escrituração de dados de receitas de antimicrobianos em farmácias e drogarias, afetaram principalmente as penicilinas, que são os antibióticos comumente utilizados pela população em geral, sem receita. Enquanto para antimicrobianos de maior espectro, os valores cresceram e parecem não terem sido afetados. Diante disso, é possível explicar em parte a queda de consumo, em torno de 18 % do grupo de amoxicilinas e o aumento de consumo das cefalexinas observado na Tabela 1.

## **1.2 JUSTIFICATIVA**

Justifica-se o presente estudo em função do baixo número de estudos de utilização de antimicrobianos em ambientes comunitários, no Brasil, bem como, da ausência de publicação pela ANVISA de um boletim farmacoepidemiológico, desde a implementação desta medida de controle, em outubro de 2010.

Da grande maioria dos estudos de utilização de medicamentos antimicrobianos já publicados utiliza-se de dados de consumo oriundos a partir da base IMS Health. O estudo proposto utiliza de base similar ao Intercontinental Marketing Statistics-IMS Health, isto é o SAMMED, assim como, apresenta avaliação de dados de prescrição e consumo por unidade federativa gerados a partir do SNGPC.

Soma-se aos fatores expostos acima, que a realização desse estudo farmacoepidemiológico descritivo sobre a utilização de medicamentos antimicrobianos tem relação direta com a atividade 4.3.3 do Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única 2018-2022-Monitorar a Comercialização e o consumo de antimicrobianos na saúde humana a partir das bases de gestão da Anvisa.

Por fim, esse estudo é importante para a sociedade em geral, pois poderá ser uma forma de sensibilizar fabricantes, prescritores, farmacêuticos, proprietários de farmácia e academia sobre a importância do uso racional dessa classe de medicamentos, além de gerar uma ferramenta para que a ANVISA possa avaliar essa política implementada em novembro de 2010.

## **2 OBJETIVOS:**

### **2.1 Objetivo Geral:**

Analisar o acesso e o consumo brasileiros a medicamentos antimicrobianos sujeitos a controle.

### **2.2 Objetivos Específicos:**

Descrever a distribuição geográfica do consumo de medicamentos antimicrobianos em farmácias e drogarias;

Descrever aspectos da prescrição e do consumo de antimicrobianos em drogarias e farmácias;

Compilar informações que subsidiem a ANVISA na elaboração de Boletim Farmacoepidemiológico sobre o uso de antimicrobianos.

### **3-MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **3.1.1 Tipo de estudo e tratamento estatístico**

Trata-se de um estudo descritivo de utilização de medicamentos, para o qual foram utilizados dados obtidos através do SNGPC, a partir de maio de 2013 (quando se iniciou a escrituração de antimicrobianos nesse sistema) até dezembro de 2017, conforme Figura 1. Os dados foram extraídos do banco de dados da ANVISA através do software Microstrategy, trabalhados em software Microsoft Excel e PASW Statistics 18 (SPSS).

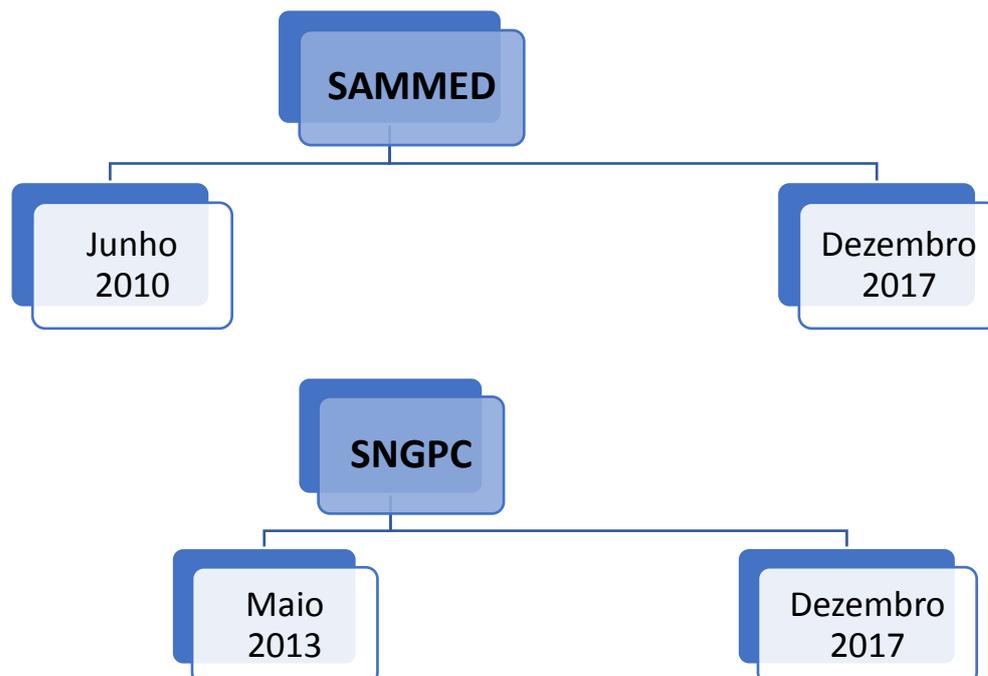
#### **3.1.2 Coleta de dados do consumo de antimicrobianos**

Considerando que desde a implantação da receita de antimicrobianos em novembro de 2010 até o início da escrituração no SNGPC, maio de 2013, levou mais de dois anos, utilizaram-se dados do SAMMED, a fim de ter uma forma de avaliar o comportamento do mercado de medicamentos antimicrobianos no momento em que a medida mais restritiva de retenção de receitas em drogarias e farmácias privadas entrou em vigor até o início da escrituração no SNGPC. Do mesmo modo que, o SAMMED pode ser utilizado como um comparador a fim de avaliar como o mercado total de antimicrobianos se comportou no período total do estudo, isto é, de 2013 a 2017.

A avaliação do consumo foi realizada com base nos dados dos medicamentos industrializados, comercializados e registrados no SNGPC. Foram utilizadas informações a partir de maio de 2013, período em que o sistema estava apto a receber movimentações de escrituração dos antimicrobianos de forma adequada, conforme regras de validação e processamento das escriturações, até dezembro de 2017.

Importante esclarecer, conforme Quadro 1, que o SNGPC é um sistema que registra informações somente do canal privado de distribuição, drogarias e farmácias privadas, de medicamentos antimicrobianos. Enquanto o SAMMED registra informações do mercado total, isto é, do canal de distribuição privado e público, tal como, uso comunitário e hospitalar.

Figura 1- Período de consulta dos bancos de informação.



Fonte: Autor.

Quadro 1- Descrição dos sistemas de informação.

	<b>SNGPC</b>	<b>SAMMED</b>
<b>Fonte de dados</b>	Farmácias privadas e drogarias	Empresas detentoras de registro
<b>Cadeia de distribuição</b>	Privada*	Pública e Privada
<b>Tipo de uso</b>	Comunitário**	Comunitário e Hospitalar

Fonte: Autor. \*parte da cadeia privada (farmácias e drogarias); \*\* parte do tipo de uso comunitário (farmácias e drogarias)

### 3.1.3 Medidas de consumo de antimicrobianos

A unidade utilizada foi o número de apresentação de antimicrobiano industrializado comercializado, isto é, unidade física dispensada.

A quantidade de vendas de medicamentos industrializados no SNGPC foi comparada com a quantidade efetivamente comercializada no Brasil, utilizando-se como parâmetro

comparador o número de unidades de apresentações comercializadas, informada no sistema SAMMED.

Este parâmetro de avaliação somente é possível para medicamentos industrializados, uma vez que o SAMMED não recebe informações de substâncias (matéria-prima) comercializadas para farmácias com manipulação de fórmulas.

Neste estudo, foi possível análise das DDD por 1000/habitantes-dia, com base nos dados do SAMMED. Esclareço que o resultado já foi informado pronto, isto é, não tive acesso aos dados brutos que geraram estes índices de consumo.

Em relação as unidades de consumo de antimicrobianos per capita/unidade física dispensada e a DDD por 1000/habitantes-dia os dados de consumo foram agrupados com informações provenientes publicações de estimativas da população em 2013, 2014, 2015, 2016 e 2017, realizadas pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

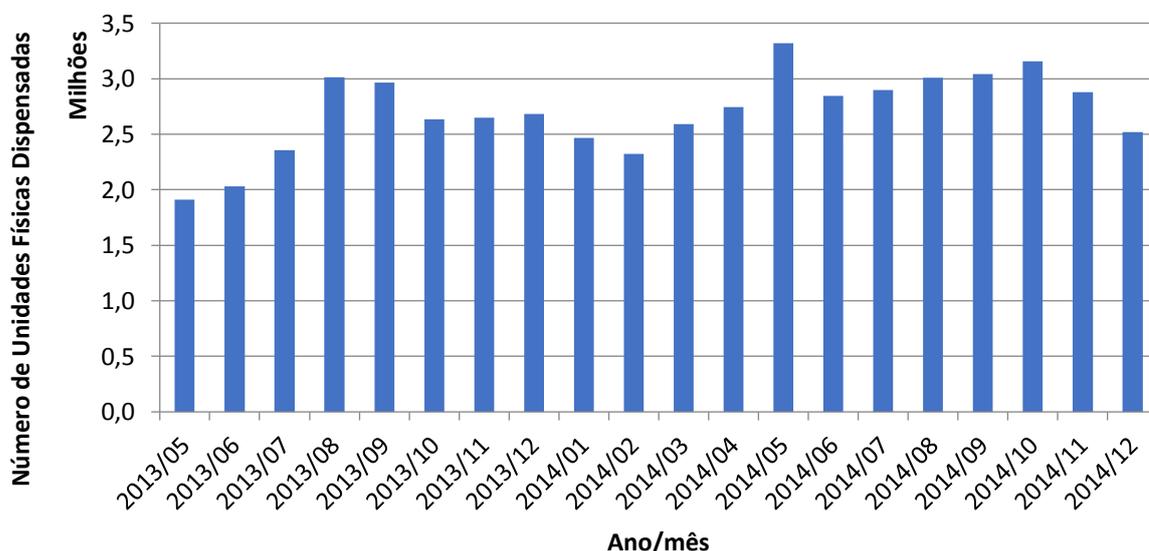
### **3.2 Aspectos Éticos**

Por tratar-se de pesquisa baseada em registros de banco de dados disponibilizados publicamente ou obtidos por meio de contato institucional e que não divulga informações pessoais de participantes, não se fez necessária a submissão à Comissão/Comitê de Ética em Pesquisa.

#### 4- RESULTADOS E DISCUSSÃO

No Gráfico 1, conseguimos identificar uma tendência de crescimento ao se comparar os mesmos meses, mas em anos diferentes, com número de unidades físicas dispensadas próximo ou superior a 3 milhões/mês. Uma das hipóteses descritas para esse número maior de consumo é a estação vigente neste período na região centro sul do país, isto é, o inverno, que normalmente ocorre de junho a setembro, conforme INMET (2019). Estação reconhecidamente como onde as pessoas ficam em lugares mais fechados e diante disso as doenças respiratórias se tornam de mais fácil disseminação. Contudo, necessita de uma análise mais detalhada do consumo sazonal x substância, assim como outras possíveis variáveis. Ressalta-se que o relatório do SNGPC fornecido com consumo mês a mês somente apresentava o período de maio de 2013 a dezembro de 2015.

Gráfico 1- Total de unidades físicas de antimicrobianos em formulação industrializada dispensadas mensalmente em farmácias e drogarias credenciadas no SNGPC. Brasil, maio/2013 a dezembro/2014.



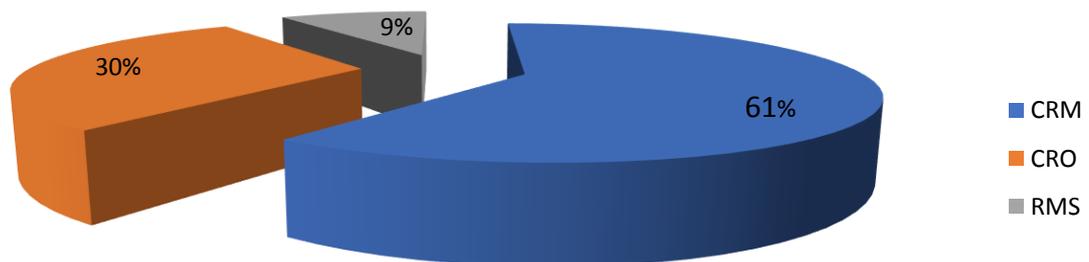
Fonte: autor

De acordo com Santa-Ana-Tellez *et al.* (2013) que analisaram o consumo de antimicrobianos no setor privado no Brasil e México, no período de janeiro de 2007 a junho de 2012, em todos os anos observados, o Brasil apresentou maior consumo durante segundo e terceiro trimestres, enquanto o México apresentou maior consumo entre o quarto e primeiro trimestre, para os dois países estes períodos correspondem ao inverno. Ainda de acordo com os mesmos autores, a classe das penicilinas foi o grupo com maior consumo e teve maior

contribuição para o comportamento sazonal observado no consumo total. Este consumo sazonal de antibióticos pode sugerir o uso inadequado para tratamento de infecções virais que afetam o sistema respiratório.

Conforme Kliemann *et al* (2016), a diferença de incidência de doenças infecciosas é a principal razão para variação sazonal do consumo de antibióticos. De acordo com Van Boeckel *et al.* (2014), que analisaram as tendências de consumo de antibióticos entre 2000 e 2010, em 71 países, e identificaram que o consumo, em 63 países, variou significativamente, conforme a estação climática.

Gráfico 2- Percentual de receitas de antimicrobianos para uso humano dispensadas em estabelecimentos credenciados ao SNGPC, conforme conselho de classe de prescritores, Brasil, maio/2013 a dezembro/2014.



Fonte: Autor

Legenda: CRM-Conselho Regional de Medicina; CRO-Conselho Regional de Odontologia; RMS; Registro no Ministério da Saúde.

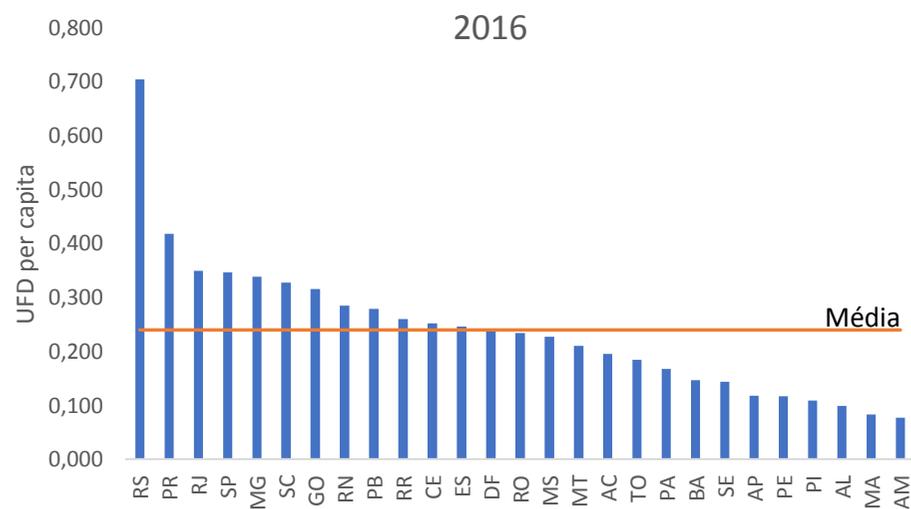
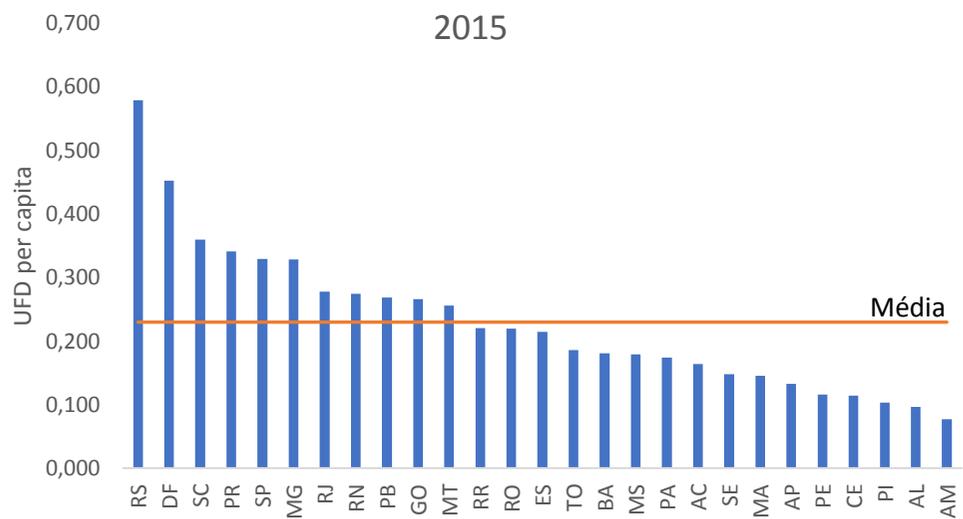
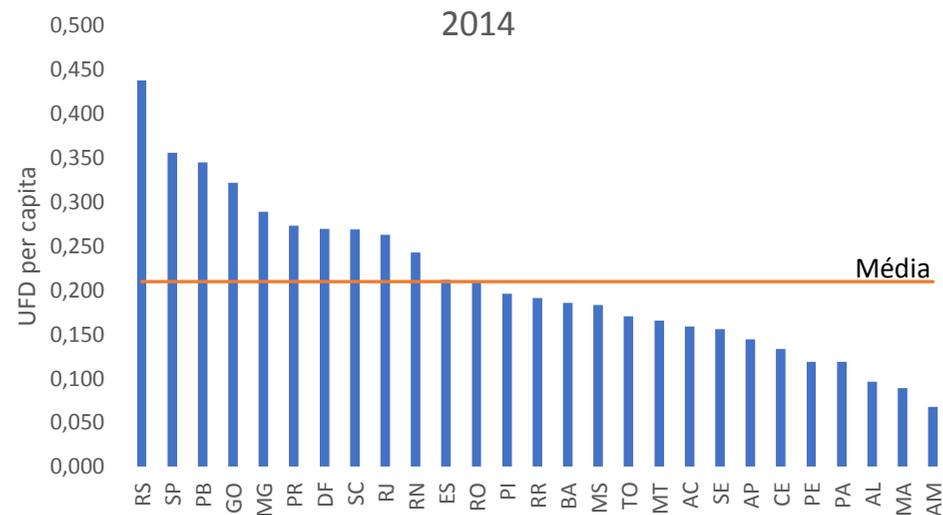
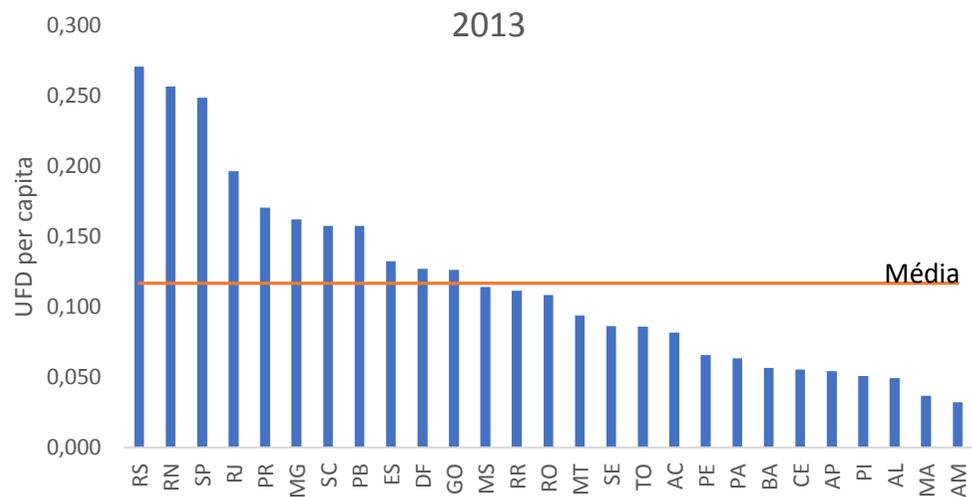
No Gráfico 2, o percentual de receitas de antimicrobianos prescritos por odontólogos, 30%, chama a atenção. Em alguns estudos, como o estudo do sistema público inglês, descreve-se o percentual de prescrição de antimicrobianos feita por odontólogos em torno de 10 % (BUNCE, 2018). Ao considerarmos a Tabela 1 e o Gráfico 2 identificamos uma provável correlação entre as duas informações, conforme descreve Dajani (1997), uma vez que os antimicrobianos mais prescritos por odontólogos, como profiláticos, são a amoxicilina e a azitromicina e na tabela 1 o grupo de antimicrobianos da amoxicilina e da azitromicina aparecem como dois dos quatro antimicrobianos mais comercializados.

De acordo com Brigantini *et al* (2016), que em seu artigo Antibióticos em Odontologia fez uma revisão bibliográfica, descreve que embora o grupo de antibióticos tenha uma gama ampla de representantes, a amoxicilina destacou-se na maioria dos estudos, já que é bem absorvida por via oral e atinge boas concentrações séricas e teciduais.

Outro autor que discorre sobre uso de antimicrobianos em odontologia é Oliveira *et al* (2011) uma das principais indicações de antimicrobianos na prática odontológica é na profilaxia para pacientes com risco ao desenvolvimento de endocardite bacteriana é indicada diante de

procedimentos tais como exodontias, tratamentos periodontais, implantes ou reimplantes, endodontia, anestesia local intraligamentar, ortodontia inicial e profilaxia com possível sangramento. Ainda segundo os mesmos autores, o cirurgião-dentista tem disponível uma infinidade de formulações medicamentosas, entretanto a farmacologia é uma área muito pouco explorada pelos profissionais de odontologia, tal fato requer uma maior disseminação desse conhecimento para o estabelecimento de uma correta prática diária quanto a administração de antimicrobianos.

Gráfico 3- Consumo de antimicrobianos industrializados nas Unidades da Federação. Brasil. 2013 a 2016.



Fonte: autor

Legenda: UFD per-Unidade Física Dispensada per capita-informações geradas a partir do SNGPC.

Os estados que apresentam o maior consumo per capita de antimicrobianos industrializados se repetem, são Rio Grande do Sul, São Paulo e Rio de Janeiro, Paraná, Minas Gerais e Rio Grande do Norte. Foram realizadas consultas no DATASUS, a fim de analisar possíveis causas da variação do consumo per capita nos estados e ao longo dos anos, contudo não foi possível identificar alguma possibilidade de explicar o descrito no gráfico 3.

Não foram encontrados muitos estudos com análise de consumo por estado, conforme Kliemann *et al.* (2016) que avaliaram o consumo de antimicrobianos no estado de São Paulo no período de 2008 a 2012, e identificaram que em 2008 o consumo estava em 8.44 DDD/1000 habitantes-por dia e cresceu para 9.95 em 2010, caindo para 8.06 em 2012. Nesse estudo os autores consideraram unidades comercializadas em farmácias privadas, para chegarem as medidas de consumo. Diante disso, esse estudo é o que mais se assemelha a base de dados estudada.

Estudos semelhantes não identificaram este aumento de consumo tão significativo, contudo o estudo de Wirtz *et al.* (2013) e Santa-Ana-Tellez *et al.* (2013) se baseiam na base de dados do Intercontinental Marketing Statistics-IMS Health (atualmente IQVIA). O primeiro analisa o mercado privado todo, enquanto no gráfico 3 é um retrato do consumo de antimicrobianos, em uma parte da cadeia privada, a de drogarias e farmácias.

Uma possível hipótese para o aumento de consumo em drogarias e farmácias privadas, ao longo dos anos no Brasil, mesmo após a publicação da RDC 44/2010, se deve ao fato de a implantação da medida de controle de retenção de receitas para a dispensação de antimicrobianos não ter sido acompanhada de uma campanha de informação e conscientização para prevenir o uso inadequado de antibióticos. Chama-se a atenção que o consumo vem crescendo, uma vez que ao considerarmos o consumo de unidades físicas per capita no Brasil esse número era de 0,14 UFD-per capita em 2013; chegou a 0,24 em 2014; passando por 0,25 em 2015; e alcançando 0,28 UFD-per capita em 2016. Isto é, duplicou o consumo quando comparamos 2013 a 2016.

De acordo com Santa-Ana-Tellez *et al.* (2013), apesar de ter sido realizada, no México, uma campanha inicial para orientar o público sobre a alteração regulatória, no Brasil, esta ação não ocorreu. Outra ação necessária, após uma medida de controle desta magnitude, é a avaliação da política implementada para identificar o impacto e realizar as ações corretivas necessárias, o que não foi realizado no Brasil, até o presente momento.

Ressalta-se que quando da implantação da Resolução-RDC 44/2010, houve uma campanha para orientar o público diretamente envolvido com a alteração regulatória. Isto é, foram várias palestras no país voltada para farmacêuticos, proprietários de farmácias e drogarias, entretanto para prescritos e população em geral esta campanha de conscientização não foi realizada.

Percebe-se a importância de campanhas educacionais sobre o tema quando, segundo Santa-Ana-Tellez *et al.* (2013) discorrem que o efeito da regulação de antibióticos no Brasil e

México foram menores que o impacto encontrado no Chile, mas similar ao relatado na Colômbia. As diferenças entre os resultados observados nos países podem ser atribuídas a vários fatores, por exemplo: a regulação implementada no Chile em 1999 foi empoderada com uma campanha educacional e envolvimento de farmacêuticos. Contudo os resultados destas ações e possivelmente o consumo voltou a crescer a partir de 2002.

Outro fator que dificulta o estabelecimento de hipóteses para o uso de antimicrobianos, principalmente em ambientes comunitários, é que de acordo com Berquó *et al* (2004) as infecções comunitárias estão relacionadas ao alto índice de uso de antimicrobianos de maneira aleatória, tratamentos empíricos incorretos e a prática de abandono da terapia, o que tem contribuído para o surgimento de resistências microbianas mais elaboradas de maior espectro.

Enquanto o Chile é o exemplo positivo de modelo de controle, a Venezuela e Colômbia são exemplos negativos, pois, conforme Wirtz *et al* (2013), na Colômbia, a alteração regulatória teve efeito em 2005 e foi restrita a capital Bogotá. A análise mostrou pequeno efeito no consumo, confirmada por uma recente publicação demonstrando a baixa adesão às normas, em 2008, três anos após a implementação: de todas as farmácias visitadas, 80,3% não solicitaram prescrição antes de venda do antibiótico. Em relação a Venezuela, indica um pequeno envolvimento dos participantes, principalmente ausência de envolvimento das associações dos proprietários de farmácias. Diante disso, parece que a medida de controle na Venezuela somente foi realizada como um ato formal do governo de publicação da medida. Esta medida não foi seguida de estratégias para garantir a implementação da medida, como: monitoramento das farmácias, fechamento de farmácias ou multas para as unidades que não se adequaram as normas de controle.

Diante disso, fica claro que dois importantes aspectos a serem considerados quando da implantação de uma medida de controle dessa abrangência são:

- campanha de informação para sensibilização dos envolvidos (fabricantes, prescritores, farmacêuticos, proprietários de farmácias e drogarias, conselhos de classe e população em geral);
- avaliação da política implementada.

No Brasil, em comparação com outros países da América Latina que adotaram essa mesma medida de controle (Chile, Colômbia, Venezuela e México), há uma vantagem muito significativa para ser utilizada como ferramenta para avaliação da política implementada. Trata-se do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados, no qual as farmácias e drogarias que comercializam medicamentos controlados conforme a Portaria nº. 344/98 (ansiolíticos, antidepressivos, opioides, etc.) e antimicrobianos devem enviar dados de movimentação (entradas e saídas), ao menos uma vez por semana, para o banco de dados gerenciado pela ANVISA.

Em relação a campanha de informação para a sensibilização dos envolvidos, a ANVISA, à época, agiu de duas formas: a) por meio da comissão de implantação e acompanhamento do

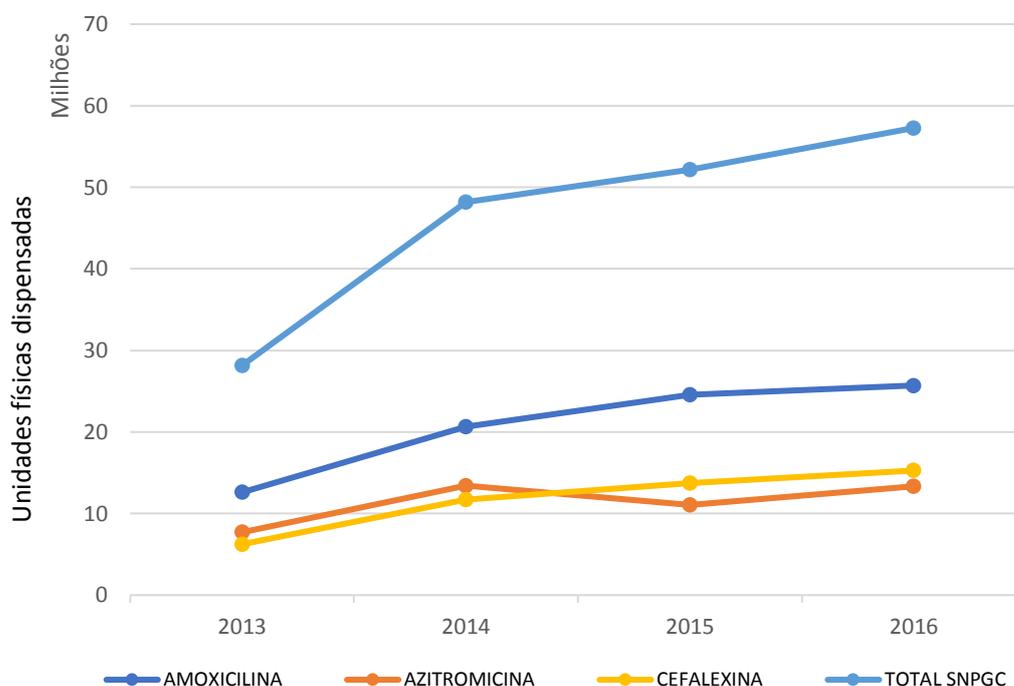
SNGPC (Portarias n.º: 503-A e 503-B, de 20 de abril de 2009-D.O.U, 27/04/2009, seções 1 e 2) que contava com a participação dos conselhos de classe (Conselho Federal de Farmácia, Conselho Federal de Medicina, Conselho Federal de Medicina Veterinária) e b) por meio das associações de fabricantes de medicamentos e associações de proprietários de farmácias e drogarias. Assim como, realização de palestras no país.

Ocorre que essa ferramenta não vem sendo utilizada de maneira adequada para esse propósito. Desde a implementação do módulo no SNGPC para a escrituração de antimicrobianos, em abril de 2013, até o presente momento, não foi publicado um estudo de utilização de medicamentos antimicrobianos a nível nacional. Esse estudo seria muito importante para a avaliação da medida de controle implantada em novembro de 2010.

Um aspecto de caráter de organização interna da instituição, mas que reflete, aparentemente, a importância que a ANVISA atribui ao tema do uso de antimicrobiano em ambiente comunitário é que de 04 de março de 2009 (Portaria n.º. 207 de 04 de março de 2009, publicada no Boletim de serviço n.º. 13 de 09/03/2009) a 01 de julho de 2014 existiu uma coordenação para tratar de assuntos referentes ao SNGPC. Uma das atribuições dessa coordenação era a elaboração e publicação de estudos de utilização de medicamentos.

No que se refere a atuação da ANVISA em relação ao uso de antimicrobianos a mesma é focada no uso dessa classe de medicamentos no ambiente hospitalar, conforme publicação do Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos (ANVISA, 2018), onde dentre os 9 objetivos nenhum cita o uso de dados do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados-SNGPC para direcionar tomada de decisões.

Gráfico 4- Consumo de antimicrobianos: total SNGPC, amoxicilina, azitromicina e cefalexina industrializados. Brasil. 2013 a 2016.



Fonte: Autor.

Legenda: Informações geradas a partir do SNGPC.

Observa-se no gráfico 4 um aumento no consumo total de antimicrobianos e das classes terapêuticas de amoxicilina e cefalexina. No ano de 2015, foi registrado um consumo de azitromicina com tendência de queda, quando comparado a 2014, mas logo no ano seguinte teve crescimento e voltou ao patamar de apresentações comercializadas registradas em 2014. Essa tendência de crescimento também é notada quando analisamos número de unidades comercializadas dividida pela estimativa da população no respectivo ano, em

De acordo com Santa-Ana-Tellez *et al* (2013), aproximadamente 40% dos medicamentos consumidos no Brasil, no período do estudo de janeiro de 2007 a junho de 2012, são antibióticos e os mesmos são comumente utilizados sem prescrição médica. Em 2008, o valor da comercialização destes medicamentos girou em torno de 377 milhões de dólares com mais de 70 milhões de unidades comercializadas.

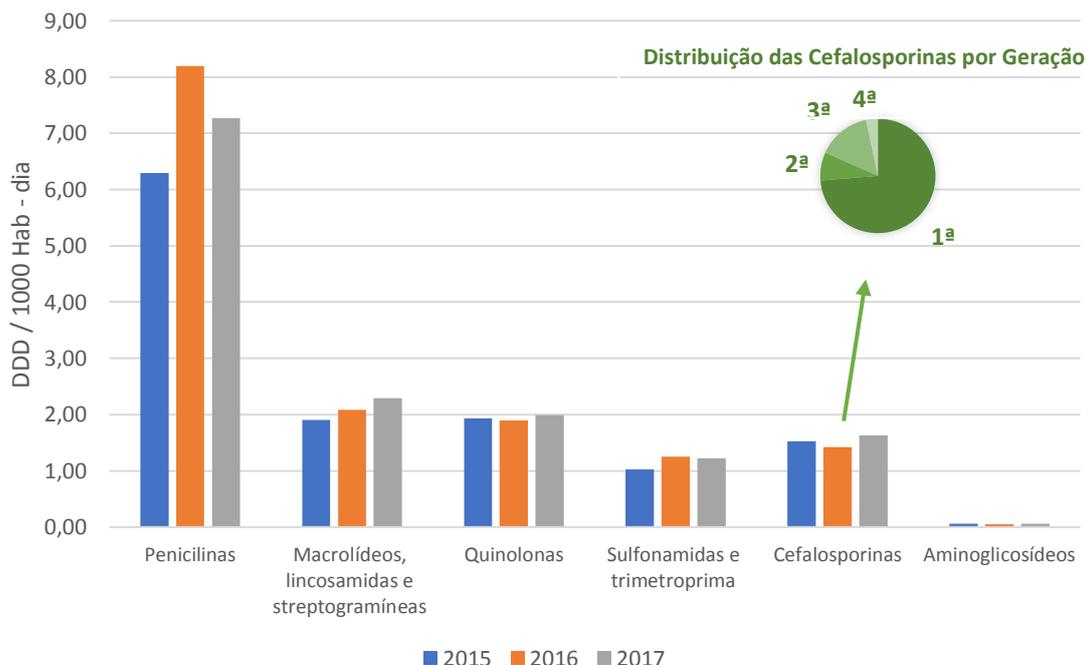
O consumo de antimicrobianos é um dos principais fatores para a resistência a antibióticos. Variações na resistência a antibióticos entre países são atribuídas, em parte, a diferença de quantidade e padrão de consumo de antibióticos. Entre 2000 e 2010, o consumo

de medicamentos antimicrobianos cresceu 35%. Os países do BRICS (Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul) são responsáveis por 76% desse crescimento (VAN BOECKEL, 2014).

De acordo com Lázaro, *et al*, (2011), os principais tipos de infecções comunitárias são: a) infecções respiratórias; b) Infecções do trato urinário (ITU)- a ITU está entre as mais comuns doenças infecciosas diagnosticadas, perdendo em frequência somente para as infecções respiratórias; c) Infecções cutâneas são bastantes presentes na comunidade e comumente relacionadas à quebra da barreira de proteção da pele.

Ao relacionarmos as classes de medicamentos antimicrobianos na tabela 1, gráfico 4, gráfico 5, com a antibioticoterapia indicada para os principais tipos de infecções comunitárias podemos associar uma correlação, principalmente quando analisamos o consumo dessas substâncias com dados do SNGPC, isto é, os grupos de antimicrobianos destacado é o mais comumente usados para infecções comunitárias. Uma vez que esse sistema somente possui informações de consumo de antibióticos no ambiente comunitário, isto é, em drogarias e farmácias privadas.

Gráfico 5. DDD por 1000 habitantes dia conforme classe de antimicrobiano. Brasil, 2015 a 2017.



Fonte: autor.

Legenda: DDD gerada a partir de informações do SAMMED e da estimativa de população do IBGE.

Para a análise do Gráfico 5, utilizou-se o consumo de antimicrobianos proporcional ao tamanho da população brasileira, nos anos de 2015, 2016 e 2017, em termos de DDD por 1000/habitantes por dia, onde a DDD (Dose Diária Definida) que é uma forma de mensuração da utilização de medicamentos mundialmente aceita de acordo com o WHOCC for Drug Statistics Methodology. A DDD é a dose de manutenção média presumida por dia para um medicamento usado em adulto conforme sua principal indicação (FAROOQUI, 2018).

Quando analisamos a DDD 1000/habitantes-dia presente no gráfico 5 com a mesma unidade de medida para todos os antimicrobianos em países como Chile, Colômbia, Venezuela e México, presente no estudo de Wirtz *et al* (2013), identificamos que apesar dos períodos de estudo serem diferentes, isto é, neste é de 2015 a 2017, enquanto no primeiro é de 1997 a 2009, as faixas das medidas de consumo para o grupo de antimicrobianos total, isto é, todas as classes de antimicrobianos, são similares as das penicilinas presentes no gráfico 5 (6 a 8 DDD 1000/habitantes-dia), enquanto no Chile, no período de 1999 a 2002, valor de consumo total de todas as classes de antimicrobianos caiu 5, 2. E na Colômbia, no período de 2002 a 2007, valor oscilou entre 6 a 8. A exceção é em relação a Venezuela, onde a faixa de valores de consumo total de antimicrobianos no período de 2006 a 2008 ficou em torno de 12 a 18.

As informações presentes no gráfico 5 foram geradas a partir de informações do SAMMED do mercado total (público e privado-comunitário e hospitalar) de antimicrobianos para as categorias analisadas enquanto estudo desenvolvido por Santa-Ana-Tellez *et al* (2013) utilizou dados do IMS-Health somente da cadeia de distribuição privada.

Uma informação importante a ser analisada nesse estudo seria a indicação de uso do antimicrobiana. Essa análise não pode ser realizada, uma vez que conforme o Art. 5º da Resolução-RDC 20 de 05 de maio de 2011 que descreve os dados obrigatórios na receita de antimicrobiano, não é citada a Classificação Internacional de Doenças-CID.

Conforme Katzung, (2011) o grupo das penicilinas (Benzilpenicilina, ampicilina, amoxicilina) tem como principal uso clínico infecções por estreptococos, infecções meningocócicas e neurosifilis. Enquanto o grupo das cefalosporinas (cefalexina, ceftriaxona, cefepime) uso adequado para tratamento de infecções da pele e tecidos moles, trato urinário e profilaxia cirúrgica. As principais indicações das quinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina) para tratamento de infecções urinárias. Para os macrolídeos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) a principal indicação é pneumonia comunitária.

De acordo com WHO (2017) no relatório que descreveu e classificou os antimicrobianos para uso em humanos em 4 grupos principais: importante (notofurantoínas, nitroimidazol, polipeptídeos cíclicos) muito importante (tetraciclina, sulfonas, penicilinas anti-staphylococcal), alta prioridade (aminoglicosídeos, monobactâmicos, lipopeptídeos, penicilinas) e mais alta prioridade (cefalosporinas de 3ª, 4ª e 5ª geração; glicopeptídeos;

macrolídeos; polimixinas e quinolonas) com a finalidade que possa ser utilizado como referência na formulação e gerenciamento de risco em estratégias nacionais para enfretamento da resistência antimicrobiana. No controle estabelecido pela Resolução-RDC nº. 44/2010, atualizado pela Resolução-RDC nº. 20/2011, não teve definida ações de controle diferenciadas conforme esses grupos descritos pela OMS.

Além da medida restritiva de retenção de receitas de antimicrobianos, em farmácias e drogarias do país, a qual afetou o consumo total de antimicrobianos, é importante ressaltar outra medida com impacto significativo no mercado de antimicrobianos, no período de maio de 2011 a maio de 2014, descrito na tabela 2. trata-se da Resolução-RDC n. 57, de 17 de novembro de 2009, que dispõe sobre o registro de Insumos Farmacêuticos Ativos e da Instrução Normativa n. 15, de 17 de novembro de 2009, que dispõe sobre os prazos, o cronograma para a primeira etapa de implantação de registro de insumos farmacêuticos ativos. Das 20 substâncias descritas como necessárias a serem registradas e com isso passarem por inspeção de boas práticas de fabricação, três eram antimicrobianos, a saber: cloridrato de clindamicina, ciprofloxacina e ampicilina. Assim como, a Instrução Normativa n. 3, de 28 de junho de 2013, incluiu as mais sete substâncias antimicrobianas (azitromicina, benzilpenicilina, cefalexina, cefalotina, ceftazidima, claritromicina e ceftriaxona). Diante destas normas, o custo de compra dos insumos farmacêuticos ativos ficou maior, diminuindo o número de fornecedores de antimicrobianos para os fabricantes de medicamentos, levando a um aumento do custo de produção e diminuição da disponibilidade destes medicamentos.

Este estudo possui algumas limitações, como: a) validade da análise dos dados de consumo em função de não sabermos o denominador exato. Isto é, partimos do pressuposto que toda população brasileira é apta a consumir os antimicrobianos em drogarias e farmácias privadas; b) as bases de dados analisadas (SNGPC e SAMMED) possuem suas limitações. No caso do SNGPC grande parte das drogarias e farmácias privadas enviam dados de antimicrobianos para a base de dados do referido sistema, conforme ANVISA, 2011b, em 87 % dos municípios do Brasil tinha pelo menos uma farmácia-drogaria registrada na ANVISA no ano de 2010, contudo alguns estabelecimentos podem não ter aderido. Em relação ao SAMMED as informações de unidades totais comercializadas de antimicrobianos sem diferenciar o consumo do setor público x privado, assim como consumo comunitário x hospitalar poderiam permitir análise mais precisas. A versão atual do SAMMED já permite este detalhamento de dados, contudo no período estudado não existia o detalhamento; c) Assumindo uma relativa estabilidade da prevalência das infecções bacterianas, no período analisado, são necessários estudos adicionais em relação ao crescimento econômico pode ter contribuído para o crescimento nas vendas de antimicrobianos; d) alterações no marco regulatório no período avaliado-além da RDC 44/2010, alterada pela RDC 20/2011, teve a regulamentação que passou

a exigir o registro e por consequência inspeção de boas práticas de fabricação, Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Com isso, a oferta de antimicrobianos foi afetada, uma vez que o número de fornecedores aptos a comercializar o insumo farmacêutico ativo-IFA diminuiu significativamente.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A determinação da medida regulatória de apresentação e retenção de receitas em farmácias e drogarias do Brasil no fim de 2010, determinada pela Resolução-RDC nº 44, é um marco importante como uma ação de combate a resistência aos antimicrobianos. Essa medida associada a escrituração de informações da prescrição no SNGPC permitirá cada vez mais um melhor monitoramento e controle sanitário de medicamentos no Brasil. Esse sistema é uma importante ferramenta para avaliação desta política e relevante para identificar alteração de tendências de consumo no que se refere a informações dos: pacientes (idade e sexo), prescritores (formação, especialidade, número de medicamentos), local de utilização do medicamento, assim como um avanço considerável em relação aos outros países da América Latina que adotaram essa medida de controle. E com isso, executar ações de adequação das políticas em momento oportuno.

Com as informações apresentadas neste trabalho foi possível detectar importantes achados, como:

- O padrão de consumo sazonal dos antimicrobianos, com o maior consumo nos meses de inverno;
- O grupo das penicilinas apresenta o maior consumo, apesar de ter a maior redução percentual quando da adoção da retenção da receita;
- uma redução inicial no consumo de antimicrobianos, quando da adoção da medida, em 2010 e 2011, a qual não se manteve. Atualmente com tendência de crescimento;
- Percentual de prescrição de odontólogos muito maior que a descrita em literatura. Praticamente 2,5 vezes maior;
- Somente a adoção de medidas de controle, sem a realização de campanhas de conscientização de todos os envolvidos (usuários, prescritores, farmacêuticos, proprietários de farmácias) e monitoramento de indicadores de consumo para ajuste na política, é um grande esforço para obter como consequência resultados que não podem ser mensurados de maneira adequada;
- O Estado, por meio da ANVISA, deve revisar essa medida de controle iniciada em novembro de 2010, a fim de avaliar medidas de ajuste para que os resultados esperados inicialmente sejam alcançados.

Ainda existem movimentos para tentar reverter a medida de reter e escriturar receitas de antimicrobianos dispensados em drogarias e farmácias, por meio de Projeto de Lei n. 545, de 2018, que tramita no Senado, propõe a dispensa de receituário médico para prescrição de medicamentos antimicrobianos em localidades nas quais não haja acesso regular a serviço público de saúde.

Por outro lado, acompanhamos o surgimento de novas opções para o monitoramento do consumo de todos os tipos de medicamentos, trata-se do Sistema Nacional de Controle de

Medicamentos com o qual será possível rastrear cada unidade de medicamento industrializado. Onde todo o caminho do medicamento ao longo da cadeia farmacêutica será registrado.

## 6 REFERÊNCIAS

AYUKEKBONG. *et al.* The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. **Antimicrobial Resistance and Infection Control**. 2017; 6:47.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Boletim de Farmacoepidemiologia**.v.1, ano nº 1, jan/jun de 2011. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2011/boletim\\_sngpc\\_1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2011/boletim_sngpc_1.pdf)> Acesso em: 30 de maio de 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Boletim de Farmacoepidemiologia**.v.2, ano nº 1, jul/dez de 2011. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2011/boletim\\_sngpc\\_2edatualizada.pdf](http://www.anvisa.gov.br/sngpc/boletins/2011/boletim_sngpc_2edatualizada.pdf)> Acesso em: 30 de maio de 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Boletim de Farmacoepidemiologia**- Prescrição e Consumo de Metilfenidato no Brasil: Identificando Riscos para Monitoramento e Controle Sanitário. Disponível em <[http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/boletins/2012/boletim\\_sngpc\\_2\\_2012\\_corrigido\\_2.pdf](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/sngpc/boletins/2012/boletim_sngpc_2_2012_corrigido_2.pdf)> Acesso em: 31 de maio de 2017.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Disponível em <<https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/noticias/120-anvisa-lanca-diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude>> Acesso em: 13 de março de 2019.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Definida nova data para controle eletrônico de antibióticos. Outubro-2018. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/3487091/3697444/Plano+de+a%C3%A7%C3%A3o+da+vigil%C3%A2ncia+sanit%C3%A1ria/09f85d62-bc23-4ccf-8c86-0a6431a355f9>>. Acesso em 16.05.2019.

ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária). Plano de Ação de Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos. 17.01.2013. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisaportal/anvisa/saladeimprensa/menu-noticiasanos/2013noticias/definidanovadataparacontroleeletronicodeantibioticos>>. Acesso em 06.04.2019.

BANTAR, C. **Neumonía aguda adquirida en la comunidade en adultos: Actualización de los lineamientos para el tratamiento antimicrobiano inicial basado em la evidencia local del Grupo de Trabajo de Sudamérica (Consensur II)**. Rev. chil. Infectol., Santiago, 2011.

BAVESTRELO L. *et al.* Impacto de medidas regulatórias en la tendencia de consumo comunitário de antibióticos en Chile. In: **Revista médica de Chile**, Santiago, vol. 130 n. 11, p. 1265-1272, 2002.

BELL BG. *et al.* A sistematic review and metaanalysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance. *BMC Infect Dis.* 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3897982/>> Acesso em: 09/04/2019.

BERQUÓ, L.S. *et al.* **Utilização de medicamentos para tratamentos de infecções respiratórias na comunidade.** *Rev. Saúde Pública*, Pelotas, v.38, n.3, p.358-364, 2004.

BOVI, Rafael Filiacci. Comercialização de medicamentos inibidores do apetite sujeitos a controle especial no Brasil-uma análise do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados/Dissertação (Mestrado Profissional em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Toxicologia Aplicada à Vigilância Sanitária, Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde. Londrina, 2013.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 27, de 30 de março de 2007. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados-SNGPC, estabelece a implantação do módulo para drogarias e farmácias e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 abr. 2007.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 57, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre o registro de insumos farmacêuticos ativos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 nov. 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Instrução Normativa IN nº 15, de 17 de novembro de 2009. Dispõe sobre os prazos, o cronograma e as prioridades para a primeira etapa da implantação do registro de insumos farmacêuticos ativos (IFA). **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 nov. 2009.

BRASIL. 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 28 out. 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 20, de 05 de maio de 2011. 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 09 mai. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022. Disponível em <<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2018/dezembro/20/af-pan-br-17dez18-20x28-csa.pdf>> Acesso em: 21 de maio de 2019.

BRASIL. Instituto Nacional de Meteorologia. Estações do ano. Disponível em < [www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=home2/page&page=estacoesDoAno](http://www.inmet.gov.br/portal/index.php?r=home2/page&page=estacoesDoAno)> Acesso em: 02 de junho de 2019.

BRIGANTINI, L. C, *et al.* Antibióticos em Odontologia. Revista Uningá v. 49, pp. 121-127 (Jul-Set 2016).

BUNCE, JT, *et al.* Antibiotic resistance prescribing by dentists in England 2007-2016. Disponível em < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30002521>> Acesso em: 19 de outubro de 2018.

CERCENADO, Emilia. *et al.* Actualización em patógenos bacterianos: virulencia y resistência Enferm Infecc Microbiol Clin; 26 (supl. 3), abr. 2008. Disponível em < <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-61157>> Acesso em: 01 de junho de 2017.

DAJANI AS, *et al.* **Prevention of bacterial endocarditis: recommendations by the American Heart Association.** J Am Dent Assoc. 1997; 128(8):1142-1151.

DALLARI, Dalmo de Abreu. *Regulação de Medicamentos.* In: **Revista de Direito Sanitário**, São Paulo, vol.7, n. 1/2/3, p. 111-116, 2006.

DATASUS, **Departamento de Informática do SUS.** 2012. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>. Acesso em: 02 abril 2019.

FAROQUI HH, *et al.* **Community level antibiotic utilization and its comparison vis-à-vis European countries: Evidence from pharmaceutical sales data.** Publicado online em 17 de outubro de 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6192587/>> Acesso em: 02 de abril de 2019.

HESSEL, CLAUDIA TITZE; TONDO, E. C., Revisão sobre Resistência Antimicrobiana em Alimentos no Brasil para ANVISA. 2015.

IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2013. Edição 2013. Disponível em: < <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2013/default.shtm>>. Acesso em 17/05/2019.

IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2014. Edição 2014. Disponível em: < <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2014/default.shtm>>. Acesso em 17/05/2019.

IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2015. Edição 2015. Disponível em: < <https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2015/default.shtm>>. Acesso em 17/05/2019.

IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2016. Edição 2016. Disponível em: <  
<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2016/default.shtm>>. Acesso em 17/05/2019.

IBGE. Estimativas populacionais para os municípios brasileiros em 01.07.2017. Edição 2017. Disponível em: <  
<https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2017/default.shtm>>. Acesso em 17/05/2019.

KATZUNG, BERTRAM G., et al. **Basic & Clinical Pharmacology**. 12<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill Medical, Section VIII, p.789-835, 2011.

KLIEMANN, BRENO S., et al. Socioeconomic Determinants of Antibiotic Consumption in the State of São Paulo, Brazil: The Effect of Restricting Over-The-Counter Sales. Publicado online em 12 de dezembro de 2016. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5152856/>> Acesso em: 01 de abril de 2019.

LÁZARO, ALINE DE OLIVEIRA., et al. Perfil de Resistência em Infecções Comunitárias. (Monografia de Especialização em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em da Pontifícia Universidade Católica de Goiás/IFAR-Brasília. Brasília, 2011.

LÓPEZ-VALCÁRCEL, B.G. et al. Evolución de los Estudios de Utilización de Medicamentos: del consumo a la calidad de la prescripción. Cuadernos Económicos de I.C.E. n 67, p.161-189, 2003 Disponível em:  
<<http://www.econ.upf.edu/~ortun/publicacions/ICEUtilizacMed.pdf>> Acesso em: 01 de junho 2017.

LUCCHESI, GERALDO. *A Vigilância Sanitária no Sistema único de saúde*. In: **Cadernos de Textos da I Conferência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília**. Brasília: ANVISA, 2001a, p. 53-69.

MOTA, D. M.; SILVA-JR, G.G. Evidências advindas do consumo de medicamentos moduladores do apetite no Brasil: um estudo farmacoeconômico. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 88-94, 2012.

OLIVEIRA, I.L.M., et al. Antimicrobianos de uso odontológico: Informação para uma boa prática. *Odontol. Clin-Cient*, Recife, v.10, n.3, p.217-220, 2011.

SANTA-ANA-TELLEZ, Y. et al. Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. Outubro de 2013. Disponível em: <  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3797702/>> Acesso em: 01 de abril de 2019.

Trier Sistemas, Mercado de antibióticos cresceu 15%. Disponível em: <<http://www.triersistemas.com.br/noticias/mercado-de-antibioticos-cresceu-15e>> Acesso em: 31 de maio de 2017.

Valor Econômico, Exigência de receita médica para antibiótico derruba vendas. Disponível em <<http://www.valor.com.br/arquivo/199751/exigencia-de-receita-medica-para-antibiotico-derruba-vendas>> Acesso em: 31 de maio de 2017.

VAN BOECKEL TP. *et al.* Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014. Disponível em <[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(14\)70780-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(14)70780-7/fulltext)> Acesso em: 09/04/2019.

WIRTZ, V.J. *et al.* Analysing policy interventions to prohibit over-the-counter antibiotic sales in four American countries. *Tropical Medicine and International Health*, volume 18 n. 6, p. 665-673, junho de 2013. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/tmi.12096>> Acesso em: 01 de abril de 2019.

WANMACHER, L. Uso Indiscriminado de Antibióticos e Resistência Microbiana: Uma Guerra Perdida? **Uso racional de medicamentos:** temas selecionados, Brasília, v. 1, n. 4, mar.2004. Disponível em:<[http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/rede\\_rm/2007/2\\_060807/opas\\_1\\_uso\\_indiscriminado.pdf](http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/rede_rm/2007/2_060807/opas_1_uso_indiscriminado.pdf)> Acesso em: 08 de fevereiro de 2017.

WHO, **Antimicrobial resistance: global report on surveillance.** Geneva: World Health Organization, 2014.

WHO, **Critically important antimicrobials for human medicine, 5<sup>th</sup> revision.** Geneva: World Health Organization, 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/foodsafety/publications/antimicrobials-fifth/en/>> Acesso em: 16 de maio de 2019.

WHO, **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance.** Geneva: World Health Organization, 2015. Disponível em: <[http://www.wpro.who.int/entity/drug\\_resistance/resources/global\\_action\\_plan\\_eng.pdf](http://www.wpro.who.int/entity/drug_resistance/resources/global_action_plan_eng.pdf)> Acesso em: 01 de junho de 2017.