



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BÁSICAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: FARMACOLOGIA
E TERAPÊUTICA

GISELE PALUDO POLESELLO

**FARMACOVIGILÂNCIA NO USO DE ANTIMICROBIANOS NO BRASIL:
POSSÍVEL INTERFERÊNCIA DA PANDEMIA COVID-19**

PORTO ALEGRE

2022

GISELE PALUDO POLESSELLO

**FARMACOVIGILÂNCIA NO USO DE ANTIMICROBIANOS NO BRASIL:
POSSÍVEL INTERFERÊNCIA DA PANDEMIA COVID-19**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas: Farmacologia e Terapêutica do Instituto de Ciências Básicas da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Terapêutica.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Liciane F. Medeiros

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Iraci L. S. Torres

PORTO ALEGRE

2022

FICHA CATALOGRÁFICA

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Mirna Bainy Leal
UFRGS - RS

Dr. Dirson João Stein
UFRGS - RS

Prof^a. Dr^a. Izabel Custodio
UFPel - RS

EPÍGRAFE

“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.”
(Madre Teresa de Calcutá)

AGRADECIMENTOS

A Deus, antes de tudo, por ser presença viva em minha caminhada, por me presentear com pessoas e oportunidades únicas na vida, por me permitir realizar este projeto e me capacitar para superar as dificuldades. Sem a Tua presença eu não seria nada!

À minha orientadora, colega e amiga querida, Prof^ª. Dr^ª. Liciane Fernandes Medeiros, a quem muito admiro pela coragem, determinação e competência, meu agradecimento especial. Teu constante apoio na construção deste trabalho, comprometimento, dedicação e paciência foram fundamentais. Você aceitou minhas limitações, acreditou em mim e, com inteligência, respeito e carinho, me ajudou a seguir em frente; não teria concluído esta jornada sem o teu suporte e cuidado para comigo. Sempre aprendi e aprendo muito com você, tenho orgulho da pessoa e profissional que és!

À minha co-orientadora, Prof^ª. Dr^ª. Iraci Lucena da Silva Torres, pela confiança e importante oportunidade, pelos conhecimentos compartilhados e pela presença constante na construção deste trabalho. Sempre lembrarei com gratidão e muito carinho!

À Prof^ª. Dr^ª. Vera Maria Vieira Paniz, pela valiosa contribuição, carinho e cuidado na construção desta dissertação. Muito obrigado pela oportunidade recebida, um olhar sobre mim que eu não vou esquecer!

Ao doutorando Douglas Nunes Stahnke pela contribuição na construção dos dados e pelas palavras e incentivo recebidos que sempre me trouxeram confiança para prosseguir. Obrigado pela atenção!

Ao Prof. Dr. Charles Francisco Ferreira por contribuir de forma intensa e criteriosa com as análises dos dados. Obrigado por sua dedicação a este trabalho, pelas dicas e incentivo apontando que tudo daria certo!

Aos professores e colegas de mestrado pelo aprendizado e experiências compartilhadas no decorrer deste tempo juntos, vocês muito me ensinaram e contribuíram para a minha formação profissional. Obrigado!

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Terapêutica (PPGFT) e ao Laboratório de Farmacologia da Dor e Neuromodulação: Investigações Pré-Clínicas (LaFDor) pela oportunidade de desenvolver esta dissertação.

Ao meu amado esposo e companheiro de todos os momentos, Eduardo, pelo amor. Teu apoio incondicional, tuas palavras de incentivo, tua ajuda incansável, paciência inesgotável, compreensão e dedicação construíram um alicerce seguro e confiante para a minha caminhada. Você acreditou mais em mim do que eu mesma e por isso carregou carga extra para que eu pudesse concluir este trabalho, segurou a barra e me deu colo; este caminho foi trilhado em conjunto com você. Obrigado por existir em minha vida, por ser tão especial para mim e por seguirmos sempre juntos! Eu amo você!

À minha família tão querida e a quem devo tudo pelo incentivo, apoio e respeito com minhas decisões. Vocês muito me ensinam sobre os valores, sobre o que é realmente importante na caminhada da vida, sobre o amor. Foi Deus quem nos colocou em família, é o meu maior presente. Muito obrigado por tudo, sempre!

Aos meus amigos, os que estão perto e os de longe, os novos e os de longa data, os que caminham comigo guiados pela fé, pelo incentivo, força e orações que sempre dedicaram a mim me ajudando a chegar até aqui. É muito especial tê-los na minha vida!

A você que colaborou comigo para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado! Peço a Deus que sempre te abençoe!

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	8
LISTA DE QUADROS	9
LISTA DE FIGURAS	10
LISTA DE ABREVIATURAS	11
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1. ANTIMICROBIANOS	17
2.1.1. Resistência aos antimicrobianos	21
2.1.2. Regulamentação sanitária dos antimicrobianos	22
2.2. INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS	23
2.3. PANDEMIA DA COVID-19	24
2.4. ESTUDOS PROSPECTIVOS E MACRORREGIÕES BRASILEIRAS	27
3. JUSTIFICATIVA	30
4. HIPÓTESE	31
5. OBJETIVOS	32
5.1. OBJETIVO GERAL	32
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	32
6. RESULTADOS E DISCUSSÃO - MANUSCRITO SUBMETIDO	33
7. CONCLUSÃO	59
8. PERSPECTIVAS	60
9. REFERÊNCIAS	61
ANEXO A – Confirmação da Submissão do Manuscrito	66

LISTA DE TABELAS

Table 1 – Mean rates of total drug presentations in the macro-regions of Brazil from 2014 to 2020	39
Table 2 – Tendency coefficients of total drug presentations in the macro-regions of Brazil from 2014 to 2020	41
Table 3 – Summary of analysis based on tendency coefficients of total drug presentations in the macro-regions of Brazil from 2014 to 2020	44
Table 4 – Summary of automatic forward stepwise regression analysis considering ATMs trimestral consumption from January of 2020 until June of 2021, individually for each macro-region of Brazil	47

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classe dos antimicrobianos	17
Quadro 2 – Principais apresentações das diferentes classes dos antimicrobianos	19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos	18
Figure 1 – Trimestral consumption of ATMs from January of 2020 until June of 2021. Data expressed as cumulative frequencies (consumption % by 1000 inhabitants)	46
Figure 1S – Trimestral consumption for Ampicillin, Amoxicillin plus Sulbactam, Cefaclor, Clarithromycin, Erythromycin, and Tetracycline. Data expressed as cumulative frequencies (consumption % by 1000 inhabitants)	56
Figure 2S – Trimestral consumption for Cefuroxime, Cefadroxil, Ceftriaxone, and Clindamycin. Data expressed as cumulative frequencies (consumption % by 1000 inhabitants)	57
Figure 3S – Trimestral consumption for Doxycycline, Sulfamethoxazole plus Trimethoprim, Moxifloxacin, Norfloxacin, and Penicillin G. Data expressed as cumulative frequencies (consumption % by 1000 inhabitants)	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATMs - Antimicrobianos

COVID-19 - do inglês Coronavirus Disease 2019

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

OMS - Organização Mundial da Saúde

PIB - Produto Interno Bruto

RDC - Resolução da Diretoria Colegiada

SARS-CoV-2 - do inglês Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

SNGPC - Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

RESUMO

Infecções agudas do trato respiratório tem alta prevalência, alta mortalidade e estão entre os principais problemas de saúde pública no Brasil. A terapêutica antimicrobiana é a principal intervenção farmacológica em doenças infecciosas não autolimitadas. Em final de 2019, com a identificação da COVID-19, causada pelo vírus SARS-CoV-2, houve um aumento de infecções bacterianas secundárias à infecção viral. Neste contexto, tem sido observado um aumento nas prescrições dos antimicrobianos para estas condições. Considerando a relevância do tema, o objetivo deste trabalho foi analisar a venda de antimicrobianos (ATMs) sujeitos a retenção de receita com indicação para o tratamento de infecções respiratórias no Brasil no período de 2014 a 2021. Para tanto, foi utilizada a captura e análise de dados oriundos do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), observando o efeito da pandemia de COVID-19 no uso desses fármacos. Trata-se de um estudo ecológico de desenho misto desenvolvido a partir de informações obtidas do SNGPC: total de apresentações vendidas, e que serão apresentadas na seguinte equação: número anual ou trimestral de apresentações vendidas do antimicrobiano para cada macrorregião do Brasil / número anual da população de cada macrorregião *1.000 habitantes. Os dados anuais foram analisados por meio de regressão generalizada de Prais Winsten (STATA) e os dados trimestrais analisados por regressão automática progressiva, sendo considerada como significativa quando alcançado o valor $P < 0,05$. A partir deste estudo, mostra-se que a macrorregião Sul do Brasil (71,43% dos 21 ATMs) registrou as maiores taxas médias de consumo em relação às demais macrorregiões. Na análise anual (2014 a 2020), a proporção de estabilidade, aumento e diminuição no consumo dos ATMs foi semelhante entre as macrorregiões. A análise trimestral (janeiro de 2020 a junho de 2021) registrou aumento no consumo de Amoxicilina, Amoxicilina+Clavulanato, Azitromicina e Cefalexina, juntos, nas macrorregiões Sul, Sudeste e Norte. Assim, os dados deste estudo revelam um aumento do consumo de alguns ATMs durante o período pandêmico de COVID-19 em macrorregiões específicas do Brasil, como Sul e Sudeste e, em geral, alguma estabilidade no Norte, contribuindo para o aumento do conhecimento da Farmacovigilância relacionada aos antimicrobianos prescritos no combate às infecções bacterianas.

Palavras-chave: antimicrobianos, consumo, infecções respiratórias agudas, análise de tendência, COVID-19.

ABSTRACT

Acute respiratory tract infections have a high prevalence, high mortality and are among the main public health problems in Brazil. Antimicrobial therapy is the main pharmacological intervention in non-self-limiting infectious diseases. In late 2019, with the identification of COVID-19, caused by the SARS-CoV-2 virus, there was an increase in bacterial infections secondary to viral infection. In this context, an increase in antimicrobial prescriptions for these conditions has been observed. Considering the relevance of the topic, the objective of this study was to analyze the sale of antimicrobials (ATMs) subject to revenue retention with indication for the treatment of respiratory infections in Brazil in the period from 2014 to 2021. For this purpose, the capture and analysis of data from the National Controlled Product Management System (SNGPC) was used, observing the effect of the COVID-19 pandemic on the use of these drugs. This is an ecological study of mixed design developed from information obtained from the SNGPC: total presentations sold, which will be presented in the following equation: annual or quarterly number of antimicrobial presentations sold for each macro-region of Brazil / annual number of population of each macro-region *1,000 inhabitants. Annual data were analyzed using Prais Winsten's generalized regression (STATA) and quarterly data were analyzed using progressive automatic regression, being considered significant when the P value<0.05 were reached. From this study, it is shown that the South macro-region (71.43% of the 21 ATMs) recorded the highest average consumption rates in relation to the other macro-regions. In the annual analysis (2014 to 2020), the proportion of stability, increase and decrease in ATMs consumption was similar between macro-regions. The quarterly analysis (January 2020 to June 2021) recorded an increase in the consumption of Amoxicillin, Amoxicillin+Clavulanate, Azithromycin and Cephalexin, together, in the South, Southeast and North macro-regions. Thus, the data from this study reveal an increase in the consumption of some ATMs during the COVID-19 pandemic period in specific macro-regions of Brazil, such as the South and Southeast and, in general, some stability in the North, contributing to the increase in Pharmacovigilance knowledge related to antimicrobials prescribed in the fight against bacterial infections.

Keywords: antimicrobials, consumption, acute respiratory infections, tendency analysis, and COVID-19.

1 INTRODUÇÃO

A pandemia da COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2020 exacerbou a preocupação do uso inadequado de diferentes classes de medicamentos; dentre elas, destacam-se os antimicrobianos (ATMs), como exemplo a azitromicina, pois desde o surgimento da pandemia tem sido discutida e investigada a possível ação dos antimicrobianos no tratamento ou prevenção desta doença viral. Associado a isso, há a importância de monitoramento de Farmacovigilância destes medicamentos, que despertam preocupação por apresentarem potencial efeito de desencadear resistência bacteriana, o que ocorre por diferentes mecanismos, onde os microrganismos apresentam resistência aos antibacterianos e se reproduzem, reduzindo assim sua eficácia frente a infecções bacterianas de grande impacto na população, como a pneumonia. O espectro da resistência pode ser modificado de região para região (LUCIEN et al., 2020).

As infecções que usualmente acometem o trato respiratório são de origem bacteriana ou viral. As infecções virais, como a causada pelo vírus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), enfraquecem a imunidade do hospedeiro, provocam a destruição na formação, estrutura e função da mucosa no trato respiratório, permitindo o desenvolvimento de infecções secundárias (coinfecções) que podem aumentar significativamente a taxa de mortalidade nestes pacientes, segundo estudos laboratoriais, clínicos e epidemiológicos. Em pandemias, as infecções secundárias podem ter consequências severas e irreversíveis, especialmente em indivíduos com imunodeficiência ou imunossupressão (MIRZAEI et al., 2020), e podem apresentar-se como pneumonia, infecções no trato urinário, na corrente sanguínea, na pele e nos tecidos moles (CLANCY; NGUYEN, 2020; RAWSON et al., 2020). De modo geral, os agentes causadores dessas infecções não são identificados, limitando os dados sobre a sua prevalência. Contudo, a correta identificação do patógeno direciona para um tratamento correto e um desfecho clínico favorável (MURRAY, 2020; ABREU; SILVA, 2021).

Esclarecer a infecção secundária adquirida após a confirmação da COVID-19 é essencial para o desenvolvimento de políticas de prescrição de ATMs apropriadas para o tratamento. Tem sido possível observar um aumento na incidência das prescrições de antibacterianos como adjuvantes no tratamento da COVID-19, mesmo sem prévio diagnóstico microbiológico e avaliação epidemiológica (ABREU; SILVA, 2021), e pondera-se sobre a subestimação dos dados quanto a prescrição antibacteriana (MIRANDA et al., 2020). Ainda que estudos apontem para uma baixa taxa de coinfeções nos pacientes com COVID-19, o uso de ATMs para esse

agravo é alto e não existem evidências suficientes que apoiem o uso da terapia empírica, que pode piorar a saúde do paciente por não ter a necessidade de sua utilização, levando a danos físicos subsequentes e resistência bacteriana (JIN et al., 2020).

Dado que a pandemia da COVID-19 acomete o trato respiratório superior e, em muitos casos, inferior, sendo que alguns estudos clínicos e pré-clínicos investigaram o efeito da azitromicina na prevenção e tratamento desta doença, vários outros agentes terapêuticos também vêm sendo testados como tratamento possível no combate ao SARS-CoV-2. Nesta busca, o reposicionamento de medicamentos, uso diferente daquele para o qual foi desenvolvido, tornou-se o foco para controlar a infecção viral, pauta que gera muita discussão no meio clínico e científico (ABREU; SILVA, 2021).

Combinações farmacológicas ou o uso isolado de azitromicina, cloroquina ou hidroxicloroquina e ivermectina causaram bastante controvérsia, pois há divergências nos resultados encontrados e limitações metodológicas entre os estudos realizados para a utilização destes medicamentos no tratamento da COVID-19 (BOBAN, 2021). A azitromicina possui eficácia comprovada como medicamento antibacteriano, porém estudos sobre seu uso no combate às coinfeções advindas em decorrência da infecção pelo SARS-CoV-2, como a pneumonia, exibem resultados conflitantes (ARABI et al., 2020); não há até o momento clara evidência quanto sua eficácia na COVID-19 em relação aos seus efeitos imunomoduladores da resposta inflamatória e antiviral que atuam em sinergia com medicamentos antivirais (SULTANA et al., 2020).

O tratamento com azitromicina e hidroxicloroquina mostrou eficácia *in vitro* contra o SARS-CoV-2. Apesar desta combinação ter se mostrado promissora, tanto na redução da mortalidade quanto por apresentar baixa atividade torsadogênica, em alguns estudos, em outros, porém, não encontraram efeito benéfico, além de apontarem para o efeito potencial de toxicidade cardíaca (LUCIEN et al., 2020). A cloroquina possui efeitos inibitórios contra o vírus induzindo aumento do pH endossomal, necessário para a fusão celular viral (HOSSEINI et al., 2020). Ainda não há evidências decisivas sobre os benefícios clínicos da cloroquina ou hidroxicloroquina como tratamento para a COVID-19, apesar de haver para o dano potencial (LUCIEN et al., 2020). Além disso, a ivermectina também possui atividade antiviral demonstrada em estudos *in vitro* e sua eficácia e segurança foi avaliada em ensaios clínicos com pacientes COVID-19 (AHMED et al., 2021; CALY et al., 2020).

A ampla divulgação destes estudos promoveu uma busca por medicamentos para prevenção e tratamento da COVID-19 sem a comprovada eficácia para esta doença. Porém, é

importante destacar que os riscos e os benefícios destes medicamentos para tratamento em pacientes com COVID-19 ainda precisam ser elucidados. Portanto, o objetivo deste trabalho foi analisar a venda de ATMs sujeitos a retenção de receita com indicação para o tratamento de infecções respiratórias no Brasil no período de 2014 a 2021. Para tanto, será utilizada a captura e análise de dados oriundos do SNGPC, observando o efeito da pandemia de COVID-19 no uso desses fármacos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 ANTIMICROBIANOS

Antimicrobianos, utilizados de maneira profilática e/ou terapêutica, são classificados em antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoários, antivirais e antiparasitários. Os antibacterianos dividem-se em antibióticos sintetizados por microrganismos, vegetais superiores ou organismo animal e quimioterápicos obtidos em laboratórios (GUIMARÃES; DA SILVA MOMESSO; PUPO, 2010). Desde a sua descoberta, os antimicrobianos transformaram a medicina reduzindo a morbidade e a mortalidade associadas às doenças infecciosas e aumentaram a expectativa de vida média em todo o mundo. No entanto, devido, muitas vezes, ao uso inadequado de antimicrobianos implicando no aumento da resistência a antimicrobianos, tem sido observado um aumento na incidência, na prevalência e na carga global das doenças infecciosas (SPURLING et al., 2017; UKUHOR, 2021). Considerando a relevância do tema, este trabalho teve como foco os antibióticos de venda controlada com indicação em infecções respiratórias, descritos no Quadro 1.

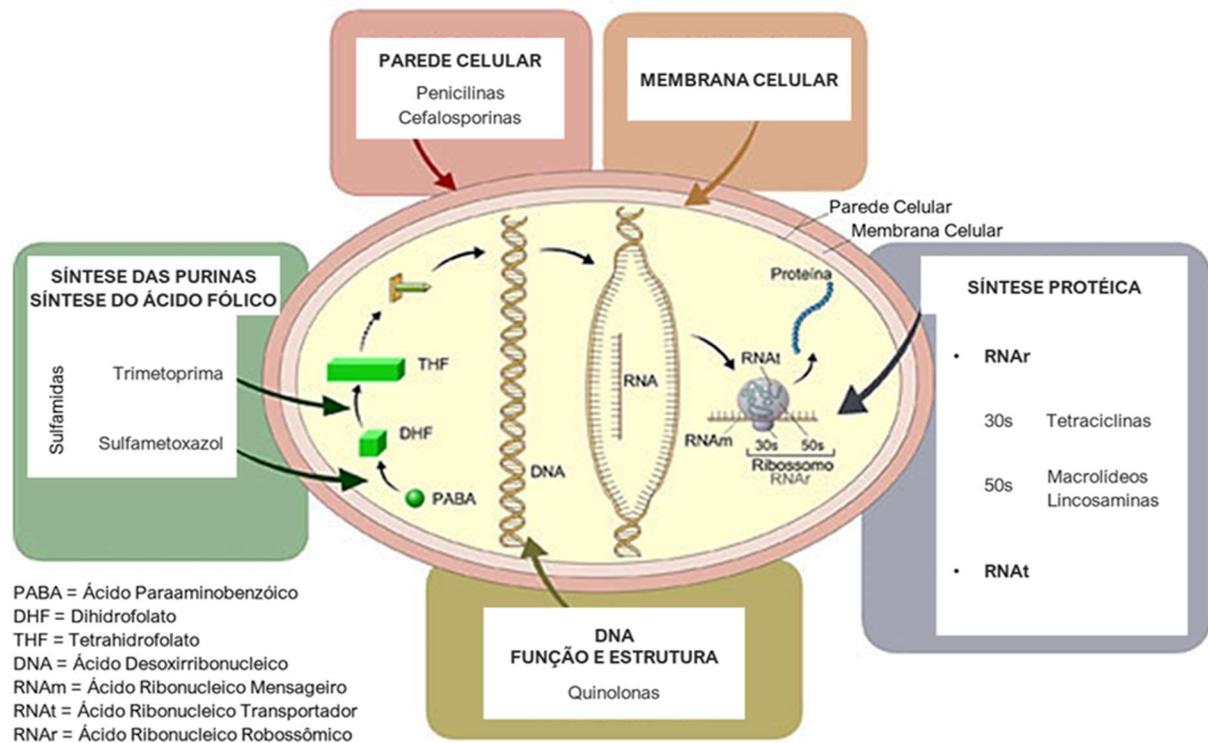
Quadro 1 – Classe dos antimicrobianos

CLASSES DE ANTIMICROBIANOS	PRINCÍPIOS ATIVOS
CEFALOSPORINAS	Cefadroxila / Cefalexina / Cefaclor / Axetilcefuroxima / Ceftriaxona
TETRACICLINAS	Doxiciclina / Tetraciclina
MACROLÍDEOS	Azitromicina / Eritromicina / Claritromicina
QUINOLONAS	Ciprofloxacina / Levofloxacino / Moxifloxacina / Norfloxacina
SULFAMIDAS	Sulfametoxazol + Trimetoprima
PENICILINAS	Amoxicilina / Amoxicilina + Clavulanato / Amoxicilina + Sulbactam / Ampicilina / Penicilina G
LINCOSAMIDAS	Clindamicina

Fonte: adaptado de Ladeira et al. (2017).

O diagnóstico adequado para a tomada de uma decisão racional sobre a prescrição de antimicrobianos é indispensável para a adequada escolha do fármaco para o tratamento (SAUST et al., 2017). Esta escolha é um processo complexo que requer conhecimento de suas propriedades e características farmacológicas, sendo um desafio para os médicos e farmacêuticos (NUBILE et al., 2019). Os fármacos antibacterianos diferem entre si por sua estrutura química e mecanismo de ação, sendo divididos em diferentes classes (BARROS et al., 2008), conforme apresentados na Figura 1.

Figura 1 – Mecanismo de ação dos antimicrobianos



Fonte: adaptado de ANVISA (2007).

Além disso, os antibacterianos são constituídos de diferentes apresentações disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro (Quadro 2).

Quadro 2 – Principais apresentações das diferentes classes dos antimicrobianos

CLASSES DE ANTIMICROBIANOS	PRINCÍPIOS ATIVOS	APRESENTAÇÕES
CEFALOSPORINAS	Cefadroxila	250mg/5mL - suspensão oral - 100mL 500mg/5mL - suspensão oral - 100mL 500mg - 8 cápsulas gel duras oral
	Cefalexina	250mg/5mL - suspensão oral - 60 e 100mL 500mg - 8 drágeas oral 500mg - 8, 10 e 40 comprimidos oral 500mg - 8, 10 e 20 comprimidos revestidos oral 500mg - 8 e 10 cápsulas gel duras oral 1gr - 8 drágeas oral 1gr - 8 comprimidos revestidos oral
	Cefaclor	250mg/5mL - suspensão oral - 80 e 100mL 375mg/5mL - suspensão oral - 80 e 100mL 500mg - 10 cápsulas oral 500mg - 10 cápsulas gel duras oral
	Axetilcefuroxima	250mg/5mL - suspensão oral - 50 e 70mL 250mg - 14 comprimidos oral 250mg - 10 comprimidos revestidos oral 500mg - 10 e 14 comprimidos oral 500mg - 10 comprimidos revestidos oral
	Ceftriaxona	500mg - solução injetável i.m. - 2 e 3,5mL 1gr - solução injetável i.m. - 3,5mL
TETRACICLINAS	Doxiciclina	100mg - 15 e 20 comprimidos oral 100mg - 15 comprimidos revestidos oral 100mg - 15 e 20 comprimidos solúveis oral
	Tetraciclina	500mg - 8, 12 e 80 cápsulas gel duras oral
MACROLÍDEOS	Azitromicina	600mg - suspensão oral - 15mL 900mg - suspensão oral - 22,5mL 1.500mg - suspensão oral - 37,5mL 500mg - 2, 3 e 5 comprimidos revestidos oral 1gr - 1 comprimido revestido oral
	Eritromicina	500mg - 20 comprimidos oral
	Claritromicina	125mg/5mL - suspensão oral - 60mL 250mg/5mL - suspensão oral - 60mL 500mg - 10 e 14 comprimidos revestidos oral

CLASSES DE ANTIMICROBIANOS	PRINCÍPIOS ATIVOS	APRESENTAÇÕES
QUINOLONAS	Ciprofloxacino	500mg - 14 comprimidos oral 500mg - 6, 7, 10 e 14 comprimidos revestidos oral
	Levofloxacino	500mg - 7 comprimidos oral 500mg - 3, 7 e 10 comprimidos revestidos oral 750mg - 5 e 7 comprimidos revestidos oral
	Moxifloxacina	400mg - 5 e 7 cápsulas oral
	Norfloxacina	400mg - 14 comprimidos oral 400mg - 6 e 14 comprimidos revestidos oral
SULFAMIDAS	Sulfametoxazol + Trimetoprima	40mg + 8mg/mL - suspensão oral - 100mL 400mg + 80mg - 20 comprimidos oral 800mg + 160mg - 10 comprimidos oral
PENICILINAS	Amoxicilina	250mg/5mL - suspensão oral - 60 e 150mL 400mg/5mL - suspensão oral - 100mL 500mg/5mL - suspensão oral - 150mL 500mg - 15, 21 e 30 cápsulas oral 500mg - 15, 21 e 30 cápsulas gel duras oral 875mg - 14 e 20 comprimidos oral 875mg - 14 e 20 comprimidos revestidos oral
	Amoxicilina + Clavulanato	250mg + 62,5/5mL - suspensão oral - 75mL 400mg + 57/5mL - suspensão oral - 70mL 500mg + 125mg - 12,14,21, 18 e 30 comprimidos revestidos oral 875mg + 125mg - 12, 14 e 20 comprimidos revestidos oral
	Amoxicilina + Sulbactam	200mg + 50/mL - suspensão oral - 30 e 60mL 875mg + 125mg - 14 comprimido revestido oral 500mg + 250mg - suspensão injetável i.m. - 5mL 500mg + 1.000mg - suspensão injetável i.m. - 5mL
	Ampicilina	250mg/5mL - suspensão oral - 60 e 150mL 500mg - 6, 12 e 24 comprimidos oral 500mg - 10, 12 e 21 cápsulas gel duras oral
	Penicilina G	1.200.000 UI - solução injetável i.m. - 4mL
LINCOSAMIDAS	Clindamicina	300mg - 16 cápsulas gel duras oral

Fonte: Elaboração própria. (i.m.= intramuscular; UI = Unidade Internacional)

É fundamental considerar os efeitos adversos decorrentes do uso de alguns ATMs tais como distúrbios gastrointestinais (ex.: náusea, vômitos, diarreia), efeitos dermatológicos (ex.: coceira, rubor, vermelhidão), neurológicos (ex.: dor de cabeça, tontura, fraqueza), infecções fúngicas (ex.: coceira, inchaço, dor), fotossensibilidade, entre outros. Alguns efeitos colaterais são mais graves e, dependendo do antimicrobiano, podem causar manchas no esmalte dos dentes e ossos, alterar o funcionamento dos rins, fígado e outros órgãos, provocar reações de hipersensibilidade (como anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson), inflamação do intestino grosso (colite induzida por *Clostridium difficile*) além de outros efeitos (MOHSEN; DICKINSON; SOMAYAJI, 2020).

2.1.1 Resistência aos antimicrobianos

O uso disseminado de antibacterianos em decorrência da pandemia COVID-19 tornou-se também uma das causas envolvidas na resistência a estes medicamentos. O consumo elevado pode ocasionar forte pressão seletiva bacteriana e, conseqüentemente, aumentar a resistência, além de muitas vezes nortear para um desfecho clínico desfavorável (MIRZAEI et al., 2020).

Os mecanismos de resistência dos antibacterianos ocorrem por meio de diferentes vias bioquímicas utilizadas pelas bactérias, como alterações na permeabilidade da membrana bacteriana externa, levando à diminuição da entrada dos antibacterianos; bombas de efluxo que bombeiam os antibacterianos para fora da célula bacteriana, mantendo baixas concentrações intracelulares não atingindo sua ação; modificações nos locais-alvo dos antibacterianos, impedindo a ligação do medicamento; e inativação dos antibacterianos pela ação enzimática, por exemplo as β -lactamases que atuam por hidrólise (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2018).

Nos anos seguintes ao término da pandemia, este fato poderá conduzir a um aumento na incidência de infecções bacterianas resistentes ao tratamento. Pondera-se que mais de 90% dos pacientes com COVID-19 foram tratados com antibacterianos e que no ano 2050, 10 milhões de pessoas possam morrer com uma infecção bacteriana resistente. Este pressuposto poderá ser encurtado devido ao grande impacto da pandemia COVID-19 no consumo de medicamentos antibacterianos (MIRZAEI et al., 2020). Cogita-se ainda que poderá não haver medicamentos suficientes e eficazes para o tratamento das doenças bacterianas (SILVA et al., 2021).

A resistência aos antimicrobianos é um problema adicional para o sistema de saúde, com efeito prospectivo e de difícil manuseio (ABREU; SILVA, 2021). É preciso que corretas diretrizes sejam adotadas para possibilitar uma prescrição de antibacterianos de espectro estreito eficaz. A seleção de antibacterianos, adequados para aumentar a sobrevivência dos pacientes e limitar a disseminação de bactérias resistentes, deve ser feita com uma análise apropriada e sistemática de pacientes com COVID-19 e coinfeção bacteriana (MIRZAEI et al., 2020).

O uso da terapia antibacteriana deve ser limitado unicamente para pacientes com suspeita ou confirmação de coinfeção bacteriana (SULTANA et al., 2020) e, em casos de baixa probabilidade de coinfeção, essa terapia precisa ser constantemente reavaliada devendo ser interrompida quando não for necessária. Esses medicamentos devem ser prescritos para pacientes que apresentem casos respiratórios mais graves (FATTORINI et al., 2011), em casos de COVID-19 leve a moderado, quando não há indicação clara de coinfeção bacteriana, sua prescrição não é recomendada pela OMS (RAWSON; WILSON; HOLMES, 2021). É crucial a reflexão para o entendimento da relação entre as infecções virais e bacterianas e o efeito da pandemia na resistência antimicrobiana dentro de pouco tempo (MIRZAEI et al., 2020).

Em vista disso, a resistência antimicrobiana já é uma realidade global que, em algum momento, afetará a todos, independentemente de intervenções na saúde, contexto econômico, estilo de vida ou comportamento e do lugar que se habita, e, ao longo do tempo, também irá impactar outros setores como a saúde animal, a agricultura, a segurança alimentar e o desenvolvimento econômico (ROCHA, 2019). Os profissionais farmacêuticos têm atribuição fundamental no uso racional de medicamentos, especialmente dos antimicrobianos, na farmacovigilância, no desenvolvimento e na implementação de ações para combater a resistência aos antimicrobianos (GOFF et al., 2020).

2.1.2 Regulamentação sanitária dos antimicrobianos

Atualmente no Brasil, para a dispensação de antimicrobianos é necessário a retenção de uma via da prescrição médica e, recentemente, devido a pandemia da COVID-19, a compra online de medicamentos antimicrobianos tornou-se realidade oportunizando maior acessibilidade (UKUHOR, 2021). É importante observar que o uso de antimicrobianos no

Brasil até o ano 2010 foi de venda livre em farmácias, acarretando um uso indiscriminado, muitas vezes inadequado, e por automedicação, promovendo o aumento de resistência bacteriana.

A dispensação destes medicamentos no Brasil é regulamentada pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 471/2021 que revoga a RDC nº 20/2011, publicadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos (ANVISA, 2021a). O controle é monitorado diretamente pela ANVISA e é realizado pelo Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), onde todas as movimentações de entradas (compras e transferências) e de saídas (vendas, transferências e perdas) devem ser registradas. O SNGPC é um sistema obrigatório utilizado por farmácias e drogarias particulares que comercializam medicamentos antimicrobianos e outros sujeitos ao controle especial para escrituração sanitária, recebe e analisa informações sobre a venda e o uso desses medicamentos (ANVISA, 2014).

O SNGPC é uma plataforma aberta para consulta de dados desde o ano de 2020, e fornece relatórios e gráficos de venda de medicamentos industrializados e manipulados. A partir deste sistema, é possível obter informações como total de vendas e total de apresentações vendidas por ano, Unidade Federativa (UF), cidade e mês da venda, aprimorando informações como selecionar o conselho prescritor (Conselho Regional de Medicina - CRM, Conselho Regional de Odontologia - CRO, Conselho Regional de Medicina Veterinária - CRMV e Registro Único do Ministério da Saúde - RMS), princípio ativo, e até mesmo apresentações específicas do princípio ativo (ANVISA, 2021b).

Portanto, este sistema informatizado de gerenciamento de dados referente a venda de antimicrobianos nos permite acompanhar a evolução de consumo destes medicamentos ao longo dos anos, desde 2014 até o ano presente.

2.2 INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS AGUDAS

Infecções agudas do trato respiratório (boca, nariz, garganta, laringe, traqueia, brônquios, bronquíolos e alvéolos) são uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, representando um grande problema para o sistema de saúde (EGILMEZER et al., 2018;

SIMÕES et al., 2006) e são classificadas como infecções do trato respiratório superior ou inferior. O trato respiratório superior inclui as vias aéreas da região nasal até as cordas vocais na laringe, os seios paranasais e o ouvido médio e suas infecções se manifestam como nasofaringite, laringite, faringotonsilite e otite média. O trato respiratório inferior compreende as vias aéreas da traqueia e brônquios até os alvéolos, as infecções destes locais são chamadas de bronquiolite, bronquite e pneumonia (HAWKE et al., 2018). As infecções respiratórias inferiores estão entre as doenças transmissíveis mais mortais do mundo, e representam a 4ª causa de morte, com a pneumonia como a grande representante e, dentre elas, a pneumonia adquirida na comunidade (PAC) é a de maior impacto. Entretanto, o número de mortes diminuiu consideravelmente: em 2019 foram 2,6 milhões de mortes no mundo, 460.000 a menos do que em 2000 (CORRÊA et al., 2018; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2020).

A terapêutica farmacológica das infecções agudas do trato respiratório inclui analgésicos, descongestionantes, anti-histamínicos, expectorantes e antimicrobianos (HAWKE et al., 2018). Cabe salientar que a prescrição de antimicrobianos na prática clínica é uma das principais indicações na terapêutica das infecções agudas do trato respiratório (RÚN SIGURARDÓTTIR et al., 2015).

O diagnóstico incorreto das afecções respiratórias de origem viral, é a principal causa de abuso de prescrições de antibacterianos nas infecções do trato respiratório (NUBILE et al., 2019). Revisões sistemáticas têm sugerido que grande parte das infecções do trato respiratório como amigdalite, otite média e bronquite aguda são causadas por vírus, desta forma os antimicrobianos têm pouco ou nenhum benefício no curso de algumas doenças (SMITH et al., 2014; SPINKS; GLASZIOU; DEL MAR, 2013; VENEKAMP et al., 2015).

2.3 PANDEMIA DA COVID-19

Neste contexto das infecções respiratórias, conforme relatado pelo Ministério da Saúde (MS, 2020), em dezembro de 2019, identificou-se um novo beta-coronavírus denominado, mais recentemente, de SARS-CoV-2, causador da COVID-19. O primeiro caso da doença no Brasil foi registrado em fevereiro de 2020 na cidade de São Paulo, e em março, devido ao grande número de infectados no mundo, a situação estabelecida foi considerada uma pandemia pela OMS.

O coronavírus é um vírus envelopado e não segmentado, tem um grande genoma de vírus de RNA de fita simples de sentido positivo, coberto e poliadenilado e possui pontas em forma de coroa que se projetam de sua superfície, derivando o seu nome. Pertence à ordem Nidovirales, família Coronaviridae, que compreende duas subfamílias, Orthocoronavirinae e Letovirinae. Um dos quatro gêneros o qual é classificado, de acordo com seus dados filogenéticos e genômicos, é o β -coronavírus, um dos gêneros mais graves, que é subdividido em quatro linhagens virais, infecta principalmente mamíferos (HOSSEINI et al., 2020) e tem quatro proteínas estruturais identificadas como mais relevantes: espícula, membrana, envelope e nucleocapsídeo (LETKO; MARZI; MUNSTER, 2020).

A COVID-19 é uma doença infecciosa que pode levar a infecções do trato respiratório inferior e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) e levar pacientes a óbito (GE et al., 2020). A infecção resulta através da inalação de gotículas respiratórias e aerossóis contaminados entre os humanos, o que permitiu uma rápida e mundial disseminação do vírus (ABREU; SILVA, 2021). Após a inalação, o vírus migra do epitélio nasal para o trato respiratório superior iniciando o processo de replicação. Nesta fase, geralmente, os sintomas clínicos apresentam-se como estado febril ou febre, mal-estar, fadiga e/ou sintomas respiratórios agudos como tosse seca, dor de garganta, coriza e dificuldade respiratória caracterizados como síndrome gripal (SG), assim como é observado nas infecções do trato respiratório. Para a maioria dos pacientes, a resposta imunológica é suficiente e não permite que a infecção viral avance para o trato respiratório inferior (MATTHAY et al., 2019; PARASHER, 2021; WIERSINGA et al., 2020).

A infecção por SARS-CoV-2 após ter início no trato respiratório superior, que apresenta níveis mais altos de receptores para o vírus, pode difundir-se para o trato respiratório inferior, nas vias aéreas do pulmão (GLEBOV, 2020). O decréscimo da resposta inflamatória durante a identificação do SARS-CoV-2 pelas células humanas e a insuficiência e deficiência imunológica podem levar à lesão e disfunção do tecido pulmonar, com redução do seu volume, e aumentar a replicação viral nos pacientes infectados (HOSSEINI et al., 2020).

Nos estágios iniciais da infecção, torna-se difícil para a equipe médica diferenciar as manifestações clínicas dos pacientes quanto a infecção por vírus e/ou bactéria (GE et al., 2020). Diferentes estudos clínicos realizados com casos confirmados apontaram que as estratégias utilizadas para pacientes com COVID-19, mesmo sendo uma doença de origem viral, incluíram também o tratamento empírico com antibacterianos, sem resultados de culturas e antibiogramas,

com o propósito de evitar e/ou tratar possíveis infecções secundárias à doença (CHEN et al., 2020; HUANG et al., 2020).

A terapia empírica destes medicamentos tornou-se repetidamente prescrita para pacientes com sintomas leves ou moderados, com ou sem sintomas respiratórios, e essas ações levaram a um aumento das taxas de terapia antibacteriana (HUTTNER et al., 2020; MIRZAEI et al., 2020). Muitas dessas prescrições são feitas de maneira precoce e inapropriada levando a um alto uso de antibacterianos, que muitas vezes não são necessários, e a uma maior incidência de falhas no tratamento (ABREU; SILVA, 2021). A escolha de regimes empíricos para tratar a coinfeção bacteriana respiratória em pacientes com COVID-19, a especificação das doses e da posologia a serem utilizadas e as recomendações para o tempo de uso requerem várias considerações para alcançarem a eficácia terapêutica (ANDRADE et al., 2016; RAWSON et al., 2020).

A abordagem farmacológica foi um dos primeiros passos dados na busca de controlar a crise sanitária que se instalou com o surgimento do SARS-CoV-2. Os medicamentos utilizados para o tratamento da COVID-19 foram sugeridos tendo como base experiências em doenças respiratórias anteriores causadas por outros coronavírus, tanto para impedir a replicação viral como para tratar os sinais e sintomas, sendo o uso associado com as diferentes fases da doença (ABREU; SILVA, 2021).

Estudos estão sendo realizados desde o início da descoberta do SARS-CoV-2 (CORTEGIANI et al., 2020; HUANG et al., 2020; KUJAWSKI et al., 2020) e o uso dos medicamentos antimicrobianos para este fim é *off label*. O foco do tratamento antimicrobiano, como opção possível para pacientes com COVID-19, são as tetraciclina, as quinolonas e os macrolídeos e, associado a muitos dos fármacos usados para o tratamento das infecções bacterianas, existem preocupações quanto ao potencial de parada cardíaca, secundárias ao prolongamento do intervalo QT; portanto, os benefícios potenciais da terapia antimicrobiana devem ser cuidadosamente ponderados em relação aos riscos (MIRZAEI et al., 2020).

As tetraciclina, como a doxiciclina, fundamentadas na análise de simulação molecular combinatória, foram nomeadas como um potente inibidor da infecção por COVID-19 (TRIVEDI; VERMA; KUMAR, 2020), pois promovem a diminuição do nível de citocinas inflamatórias, como IL-1 β e IL-6. Sugere-se que esta classe de medicamentos antibacterianos pode ser uma opção terapêutica adjuvante para tratar doenças inflamatórias. As quinolonas inibem a enzima DNA girase bacteriana que corta o DNA de fita dupla, inibindo a sua replicação (KAPOOR; SAIGAL; ELONGAVAN, 2018). Os macrolídeos, principalmente a

azitromicina, que têm um potencial efeito sinérgico no prolongamento do intervalo QT, também foram associados a um potencial efeito antiviral no epitélio brônquico humano quando usados em combinação com a hidroxicloroquina, medicamento antimalárico e antirreumático (RAWSON et al., 2020), passando a ser uma alternativa comum para tratar pacientes com COVID-19 mesmo com baixa comprovação científica sobre a sua utilização. Sabe-se que diferentes tipos de bactérias já são resistentes à azitromicina e o seu alto consumo pode levar a sua ineficiência, considerando também que sua meia-vida longa pode elevar a chance de resistência antibacteriana (MIRZAEI et al., 2020; SILVA et al., 2021; SULTANA et al., 2020).

Diferentes diretrizes de tratamento para coinfeção bacteriana em pacientes com COVID-19 recomendam o uso dos macrolídeos também associados a outras classes de antibacterianos como as penicilinas e cefalosporinas. A indicação para esta classe de medicamentos é devido aos seus diferentes efeitos imunomoduladores, com capacidade de evitar a resposta intensificada do sistema imunológico por apresentarem fatores que reduzem as citocinas, a adesão e a migração de leucócitos aumentando a depuração mucociliar; além de alcançar alta concentração no interior das células, sendo ativo contra patógenos intracelulares (ANDRADE et al., 2016; SULTANA et al., 2020).

Mensurar a frequência das prescrições feitas com diferentes combinações de tratamento na prática médica não é um trabalho fácil. No entanto, a regularidade neste ato colaborou consideravelmente com a falta da azitromicina e outros medicamentos no mercado farmacêutico brasileiro ainda nos primeiros meses de pandemia.

2.4 ESTUDOS PROSPECTIVOS E MACRORREGIÕES BRASILEIRAS

Possivelmente, a falta de informações mais detalhadas sobre as coinfeções e a utilização de medicamentos antimicrobianos em pacientes com COVID-19 seja em função da excessiva jornada de trabalho dos profissionais de saúde no empenho para proteger a vida dos pacientes e de seus colegas, não se dedicando em coletar, analisar e realizar a publicação dos dados (CLANCY; NGUYEN, 2020). Deste modo, se torna imprescindível a realização de estudos prospectivos que forneçam dados sólidos sobre os fatores de risco e o resultado potencial das infecções bacterianas nos pacientes acometidos pela COVID-19, e que possam servir de apoio para as recomendações baseadas em evidências para um tratamento seguro e

eficaz do uso de antibacterianos nas infecções virais, particularmente da COVID-19. É essencial esclarecer os mecanismos de ação da farmacoterapia utilizada para evitar efeitos colaterais pós-pandemia (ANDRADE et al., 2016; RAWSON; WILSON; HOLMES, 2021).

Outra possível interferência está nos fatores socioeconômicos e demográficos que desempenham importante papel na COVID-19, influenciando na incidência, transmissão, gravidade e mortalidade associados à doença (FIGUEIREDO et al., 2020; KHALATBARI-SOLTANI et al., 2020). No Brasil, devido a desigualdade social e populacional existente em suas macrorregiões, estes fatores devem ser considerados nas diferentes fases da pandemia como meio de deter a transmissão, prevenir a propagação, identificar e possibilitar tratamento adequado para as pessoas, evitando a gravidade da doença pós infecção. Estudos com determinantes socioeconômicos e demográficos se tornam fundamentais e urgentes para compreensão e abordagens assertivas das desigualdades relativas também a COVID-19, além de contribuir com o desenvolvimento de diretrizes de saúde pública, trazendo maiores benefícios para a saúde da população e para a economia do país (KHALATBARI-SOLTANI et al., 2020). É importante salientar que estes fatores interferem diretamente no consumo e aquisição de medicamentos (BERTOLDI et al., 2004; COSTA et al., 2011).

O território brasileiro é atualmente dividido em cinco macrorregiões: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul, estabelecidas com base em diferentes critérios como aspectos naturais, sociais, culturais, políticos e econômicos coexistentes no território nacional. O IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) é o órgão responsável pela regionalização do país e tem por finalidade atualizar o conhecimento e viabilizar a definição de uma base territorial para levantamento e divulgação de dados estatísticos, contribuindo para a compreensão da organização do território nacional e assistindo à administração pública na implantação e gestão de políticas e investimentos para o desenvolvimento do país (IBGE, 2021).

A divisão regional tem caráter científico e introduz conceitos e métodos da articulação econômica e da estrutura urbana para a organização do espaço brasileiro. Cada região possui características distintas: a Região Norte abrange sete estados (Rondônia, Acre, Amazonas, Roraima, Pará, Amapá e Tocantins) correspondendo a um pouco mais de 45% do território brasileiro, é a maior região em extensão territorial; a região Nordeste possui o maior número de estados, abrange nove estados (Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe e Bahia), e corresponde a quase 18% do território brasileiro sendo a segunda região mais populosa do Brasil, possui grande desigualdade social e problemas

estruturais; a Região Centro-Oeste abrange três estados (Mato Grosso do Sul, Mato Grosso e Goiás) e o Distrito Federal, corresponde a cerca de 19% do território brasileiro, é a região que faz limite com todas as outras regiões brasileiras e a menos populosa; a Região Sudeste abrange quatro estados (Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo) e corresponde a aproximadamente um décimo do território nacional, é a região mais populosa e também a mais desenvolvida com o maior PIB brasileiro, correspondente a 55,2% do PIB nacional, e a Região Sul abrange três estados (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul) e é a que apresenta os melhores indicadores sociais e características mais diversas em relação às outras regiões brasileiras, possui o segundo maior PIB nacional (IBGE, 2021).

Considerando o exposto acima, a falta de dados sobre as coinfeções, a necessidade da Farmacovigilância relacionada aos antimicrobianos e os aspectos sociais, econômicos e demográficos, buscou-se rastrear a venda de antimicrobianos ao longo dos anos utilizando dados secundários, caracterizando assim a possível interferência da pandemia sobre estes medicamentos. E, como os fatores socioeconômicos e demográficos interferem na aquisição de medicamentos, as macrorregiões foram consideradas.

3 JUSTIFICATIVA

O uso de ATMs vem crescendo mundialmente acarretando aumento da resistência bacteriana e conseqüentemente diminuindo o arsenal de fármacos disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas. Contudo, devido ao contexto da pandemia de COVID-19 (2020 e 2021), alguns fármacos, como alguns antimicrobianos, foram reposicionados, por exemplo a azitromicina.

A partir de 2020, os dados de uso de medicamentos com retenção de receita passaram a ser disponibilizados pelo SNGPC, e estão disponíveis para avaliação; no entanto, até o presente momento, poucos estudos avaliaram a venda de antimicrobianos.

É importante salientar que apesar de dados secundários possuírem limitações de investigação, este estudo, que se propôs a avaliar temporalmente a venda em diferentes macrorregiões do país, auxiliará na compreensão dos fatores que estão envolvidos no aumento do uso de antimicrobianos registrado nas últimas décadas além de comparar com o contexto da pandemia do COVID-19.

Neste contexto, torna-se relevante o desenvolvimento de estudos que entendam os processos que interferem na dispensação de medicamentos de uso controlado, e para a compreensão de como os fenômenos externos interferem no processo de automedicação e no uso indiscriminado de medicamentos. É preciso destacar a importância do controle da dispensação de ATMs devido ao risco de resistência antimicrobiana, limitando o arsenal destes fármacos nas diferentes infecções. Ressalta-se que estudos com dados secundários têm um papel importante para a melhoria da qualidade das bases de dados e bancos de informações, possibilitando futuras pesquisas com resultados de maior confiabilidade.

Outro aspecto importante é que a divulgação destes resultados pode colaborar no entendimento das desigualdades quanto à indisponibilidade de alguns medicamentos não fornecidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), orientando para mudanças em políticas públicas vindouras. Adicionalmente, é importante considerar que o Brasil possui cinco macrorregiões com características socioeconômicas e demográficas distintas no acesso aos medicamentos.

4 HIPÓTESE

O consumo de ATMs sujeitos a retenção de receita com indicação para o tratamento de infecções respiratórias aumentou no Brasil devido à pandemia de COVID-19.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o consumo de ATMs sujeitos a retenção de receita com indicação para o tratamento de infecções respiratórias no Brasil no período de 2014 a 2021. Para tanto, foi utilizada a captura e análise de dados oriundos do SNGPC, observando o efeito da pandemia de COVID-19 no uso desses fármacos.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Realizar análise de tendência temporal na venda anual de ATMs sujeitos a retenção de receita com indicação para o tratamento de infecções respiratórias no Brasil, por macrorregião geográfica entre 2014 e 2020.
- b) Realizar análise exploratória sobre a venda trimestral de ATMs sujeitos a retenção de receita com indicação para o tratamento de infecções respiratórias no Brasil, por macrorregião geográfica considerando o período pandêmico da COVID-19 (janeiro de 2020 até junho de 2021).

8 PERSPECTIVAS

A partir deste estudo, as perspectivas são:

- Associar os dados obtidos com um indicador econômico ou social como PIB, renda *per capita* e/ou Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) para uma análise mais criteriosa do envolvimento destes fatores no consumo dos ATMs.
- Fazer a coleta de dados dos estabelecimentos privados em todas as capitais brasileiras para avaliar o comportamento do consumo dentro da macrorregião, uma vez que o país apresenta diferenças próprias em cada macrorregião devido a sua diversidade estrutural e extensão territorial.

9 REFERÊNCIAS

ABREU, J. A. C. DE; SILVA, F. B. A. A double-edged sword: bacterias & Covid-19. **Brazilian Journal of Development**, p. 53750–53769, 2021.

AHMED, S. et al. A five-day course of ivermectin for the treatment of COVID-19 may reduce the duration of illness. **International Journal of Infectious Diseases**, v. 103, p. 214–216, 2021.

ANDRADE, L. DE M. et al. Importância dos antibióticos no tratamento da Covid-19. **Research, Society and Development**, v. 2020, n. July, p. 1–23, 2016.

ANVISA. **Mecanismo de ação dos antimicrobianos**. Disponível em: <https://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/pop_mecanismo.htm>. Acesso em: 20 dez. 2021.

ANVISA. **RESOLUÇÃO - RDC Nº 22, DE 29 DE ABRIL DE 2014**, 2014. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3676841/RDC_22_2014_COMP.pdf/5f0991df-efae-4794-b206-86045447b5f0

ANVISA. **RESOLUÇÃO RDC Nº 471, DE 23 DE FEVEREIRO DE 2021**. Disponível em: <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-471-de-23-de-fevereiro-de-2021-304923190>>. Acesso em: 20 dez. 2021a.

ANVISA. **Painéis Gerenciais de Dados Públicos de Medicamentos Industrializados**. Disponível em: <<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiMjU0ZmY3YTktMzMwNy00MDRkLTk4MGItMWFjYzYzM0ZmNDMwIiwidCI6ImI2N2FmMjNmLWMzZjMtNGQzNS04MGM3LWI3MDg1ZjVlZGQ4MSJ9>>. Acesso em: 13 jun. 2021b.

ARABI, Y. M. et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East Respiratory Syndrome. **International Journal of Infectious Diseases**, January 2020.

BARROS, E. et al. **Antimicrobianos: consulta rápida**. 4ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BERTOLDI, A. D. et al. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 228–238, 2004.

BOBAN, M. Novel coronavirus disease (COVID-19) update on epidemiology, pathogenicity, clinical course and treatments. **International Journal of Clinical Practice**, v. 75, n. 4, p. 1–7, 2021.

CALY, L. et al. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. **Antiviral Research**, v. 178, n. March, p. 3–6, 2020.

CHEN, N. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 507–513, 2020.

CLANCY, C.; NGUYEN, M. COVID-19, superinfections and antimicrobial development: What can we expect? **Clin Infect Dis**, v. 46, n. May, p. 1–17, 2020.

CORRÊA, R. D. A. et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 44, n. 5, p. 405–424, 2018.

CORTEGIANI, A. et al. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. **Journal of Critical Care**, v. 57, n. January, p. 279–283, 2020.

COSTA, K. S. et al. Use of medication and associated factors: A population-based study in Campinas, São Paulo State, Brazil. **Cadernos de Saude Publica**, v. 27, n. 4, p. 649–658, 2011.

EGILMEZER, E. et al. Systematic review of the impact of point-of-care testing for influenza on the outcomes of patients with acute respiratory tract infection. **Reviews in Medical Virology**, v. 28, n. 5, p. 1–11, 2018.

FATTORINI, L. et al. Bacterial coinfections in COVID-19: an underestimated adversary. **Ann Ist Super Sanità**, v. 47, n. 4, p. 363–372, 2011.

FIGUEIREDO, A. M. DE et al. Determinantes sociais da saúde e infecção por COVID-19 no Brasil: uma análise da epidemia. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 73, n. Suppl 2, p. e20200673, 2020.

GE, H. et al. The epidemiology and clinical information about COVID-19. **European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 39, n. 6, p. 1011–1019, 2020.

GLEBOV, O. O. Understanding SARS-CoV-2 endocytosis for COVID-19 drug repurposing. **FEBS Journal**, v. 287, n. 17, p. 3664–3671, 2020.

GOFF, D. A. et al. Global contributions of pharmacists during the COVID-19 pandemic. **JACCP Journal of the American College of Clinical Pharmacy**, v. 3, n. 8, p. 1480–1492, 2020.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA MOMESSO, L.; PUPO, M. T. Antibiotics: Therapeutic Importance and Perspectives for the Discovery and Development of New Agents. **Quimica Nova**, v. 33, n. 3, p. 667–679, 2010.

HAWKE, K. et al. Homeopathic medicinal products for preventing and treating acute respiratory tract infections in children (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2018.

HOSSEINI, E. S. et al. The novel coronavirus Disease-2019 (COVID-19): Mechanism of action, detection and recent therapeutic strategies. **Virology**, v. 551, n. January, p. 1–9, 2020.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. January, p. 497–506, 2020.

HUTTNER, B. D. et al. COVID-19: Don't neglect antimicrobial stewardship principles! **Clinical Microbiology and Infection**, 2020.

IBGE. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: 6 dez. 2021.

JIN, Y. H. et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). **Medical Journal of Chinese People's Liberation Army**, v. 45, n. 1, p. 1–20, 2020.

KAPOOR, G.; SAIGAL, S.; ELONGAVAN, A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: A guide for clinicians. **Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology**, v. 34, n. 3, p. 46–50, 2018.

KHALATBARI-SOLTANI, S. et al. Importance of collecting data on socioeconomic determinants from the early stage of the COVID-19 outbreak onwards. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 74, n. 8, p. 620–623, 2020.

KUJAWSKI, S. A. et al. Clinical and virologic characteristics of the first 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. **Nature Medicine**, v. 26, n. 6, p. 861–868, 2020.

LADEIRA, R. D. C. et al. Perfil De Dispensação de Antimicrobianos Antes E Depois Da Promulgação Da RDC 44/2010. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 8, n. 2, p. 47, 2017.

LETKO, M.; MARZI, A.; MUNSTER, V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B beta coronaviruses. **Nature Microbiology**, v. 5, n. 4, p. 562–569, 2020.

LUCIEN, M. A. B. et al. Antibiotics and antimicrobial resistance in the COVID-19 era: Perspective from resource-limited settings. **International Journal of Infectious Diseases**, January 2020.

MATTHAY, M. A. et al. Acute respiratory distress syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 5, n. 1, 2019.

MIRANDA, C. et al. Implications of antibiotics use during the COVID-19 pandemic: Present and future. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 75, n. 12, p. 3413–3416, 2020.

MIRZAEI, R. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology**, v. 72, n. 10, p. 2097–2111, 2020.

MOHSEN, S.; DICKINSON, J. A.; SOMAYAJI, R. Update on the adverse effects of antimicrobial therapies in community practice. **Canadian Family Physician**, v. 66, n. 9, p. 651–659, 2020.

MS. **Diretrizes para Diagnóstico e Tratamento da Covid-19**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: <<https://saude.rs.gov.br/upload/arquivos/202004/14140600-2-ms-diretrizes-covid-v2-9-4.pdf>>.

- MURRAY, A. K. The Novel Coronavirus COVID-19 Outbreak: Global Implications for Antimicrobial Resistance. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. May, p. 1–4, 2020.
- NUBILE, A. C. M. et al. Pharmacoepidemiological Survey of Antibiotics Dispensed in a Neighborhouse in the East Zone of São José Dos Campos/SP. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 6, p. 5176–5190, 2019.
- PARASHER, A. COVID-19: Current understanding of its Pathophysiology, Clinical presentation and Treatment. **Postgraduate Medical Journal**, v. 97, n. 1147, p. 312–320, 2021.
- RAWSON, T. M. et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. **Clinical Infectious Diseases**, v. 71, n. 9, p. 2459–2468, 2020.
- RAWSON, T. M.; WILSON, R. C.; HOLMES, A. Understanding the role of bacterial and fungal infection in COVID-19. **Clinical Microbiology and Infection**, n. January, 2021.
- ROCHA, L. **Antibióticos: resistência de microrganismos é grave ameaça à saúde global**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/antibioticos-resistencia-de-microrganismos-e-grave-ameaca-saude-global>>. Acesso em: 12 dez. 2021.
- RÚN SIGURARDÓTTIR, N. et al. Appropriateness of antibiotic prescribing for upper respiratory tract infections in general practice: Comparison between Denmark and Iceland. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 33, n. 4, p. 269–274, 2015.
- SAUST, L. T. et al. Quality indicators for the diagnosis and antibiotic treatment of acute respiratory tract infections in general practice: a RAND Appropriateness Method. **Scandinavian Journal of Primary Health Care**, v. 35, n. 2, p. 192–200, 2017.
- SILVA, K. M. R. DA et al. Implicações do uso de antibióticos durante a pandemia de COVID-19. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 7, p. e20210715684, 2021.
- SIMOES, E. A. F. et al. Acute respiratory infections in children. In: JAMISON, D. T. et al. (Eds.). **Disease Control Priorities in Developing Countries**. 2. ed. New York: [s.n.]. p. 483–497.
- SMITH, S. M. et al. Antibiotics for acute bronchitis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 3, 2014.
- SPINKS, A.; GLASZIOU, P. P.; DEL MAR, C. B. Antibiotics for sore throat. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2013, n. 11, 2013.
- SPURLING, G. K. et al. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 9, 2017.
- SULTANA, J. et al. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. **Drug Safety**, v. 43, n. 8, p. 691–698, 2020.

TRIVEDI, N.; VERMA, A.; KUMAR, D. Possible treatment and strategies for COVID-19: review and assessment. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, v. 24, n. 23, p. 12593–12608, 2020.

UKUHOR, H. O. The interrelationships between antimicrobial resistance, COVID-19, past, and future pandemics. **Journal of Infection and Public Health**, v. 14, n. January, p. 53–60, 2021.

VENEKAMP, R. P. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 15, p. e6295, 2015.

WIERSINGA, W. J. et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. **JAMA - Journal of the American Medical Association**, v. 324, n. 8, p. 782–793, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, **The top 10 causes of death**, Disponível em: <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>>. Acesso em: 23 abr. 2021.

ANEXO A

- Cópia do e-mail com a Confirmação da Submissão do Artigo à Revista -

Journal of Epidemiology & Community Health - Manuscript ID jech-2022-218968

De: Journal of Epidemiology & Community Health (onbehalf@manuscriptcentral.com)

Para: gipaludo@yahoo.com.br; iltorres@hcpa.edu.br; charlesferreiraufgrs@gmail.com; douglasns.poa@gmail.com; vpaniz@unisinus.br; licimedeiros@gmail.com

Data: segunda-feira, 28 de fevereiro de 2022 11:04 BRT

28-Feb-2022

Dear Dr. Fernandes Medeiros:

Your manuscript entitled "EFFECT OF COVID-19 PANDEMIA UPON ANTIMICROBIALS CONSUMPTION IN MACRO REGIONS OF BRAZIL" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in Journal of Epidemiology & Community Health.

Your manuscript ID is jech-2022-218968.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc.manuscriptcentral.com/jech> and edit your user information as appropriate.

Please check that all author names are correctly entered as this will be the name displayed in any PubMed search.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc.manuscriptcentral.com/jech>.

Any individuals listed as co-authors on this manuscript are copied into this submission confirmation email. If you believe that you have received this email in error, please contact the Editorial Office.

Thank you for submitting your manuscript to Journal of Epidemiology & Community Health.

Kind regards,

Editor in Chief, Journal of Epidemiology & Community Health

P.s. What did you think of the article submission process?

At BMJ, we constantly strive to improve our services for authors. We value your feedback and we'd be grateful if you could take 5 minutes to fill out our short survey. Your responses will remain confidential and you won't be identified in any results.

Please click on this link to access the survey: <https://www.surveymonkey.co.uk/r/6DGV97V>

We are constantly trying to find ways of improving our peer review system and continually monitor processes and methods by including article submissions and reviewers' reports in our research. If you do not wish your paper or review entered into our peer review research programme, please let us know by emailing papersadmin@bmj.com as soon as possible.