UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO, PESQUISA, EXTENSÃO E INOVAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Isaltino Pereira de Andrade Junior

AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NO BRASIL SOB O CONTROLE DO SISTEMA NACIONAL DE GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS (SNGPC) NO PERÍODO 2014-2018

Sorocaba/SP
2022

Isaltino Pereira de Andrade Junior

AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NO BRASIL SOB O CONTROLE DO SISTEMA NACIONAL DE GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS (SNGPC) NO PERÍODO 2014-2018

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Orientador: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol

Sorocaba/SP
2022

Isaltino Pereira de Andrade Junior

AVALIAÇÃO DO USO DE ANTIBIÓTICOS NO BRASIL SOB O CONTROLE DO SISTEMA NACIONAL DE GERENCIAMENTO DE PRODUTOS CONTROLADOS (SNGPC) NO PERÍODO 2014-2018

Tese aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 30/08/2022

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Universidade de Sorocaba

_____

Profa. Dra. Amouni Mohmoud Mourad
Universidade Presbiteriana Mackenzie

_____

Profa. Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi
Universidade de Sorocaba

_____

Profa. Dra. Edilma Maria de Albuquerque Vasconcelos
Universidade de Sorocaba

_____

Prof. Dr. Silvio Barberato Filho
Universidade de Sorocaba

Sorocaba/SP
2022

DEDICATÓRIA

Aos meus filhos Laura e Tiago e minha esposa Talita, pelos momentos em que deixamos de fazer alguns passeios em família e outros compromissos, por conta das tarefas do curso de doutorado. Pelo apoio que recebi de vocês e por terem acreditado que eu conseguiria terminar essa etapa. Amo vocês e fiz por vocês! Que seus caminhos sejam sempre de paz e que essa obra sirva de inspiração para que superem suas dificuldades e conquistem seus sonhos. Amor infinito!

Minha gratidão, por todo amor que a Talita tem direcionado à nossa família, sempre correndo com as crianças e gerenciando com amor tudo o que faz, sendo meu ponto de equilíbrio.

À minha mãe Noêmia, por tudo que fez e faz por mim, meus irmãos, netos e bisnetos; pelos valores que me ensinou. Minha eterna admiração. Meu grande exemplo de amor, cuidado e respeito. A senhora é mais que vencedora mãe, te amo! Que Deus sempre te proteja.

Á minha irmã Marisa *(“in memorian”)*, pela força que sempre teve e pelo carinho que tinha por mim e tratava nossa família; seu grande exemplo de fé e paciência são motivadores. Se estivesse aqui, tenho certeza que estaria muito feliz e orgulhosa por essa conquista. Que você esteja em um lugar de paz, minha irmã.

Aos demais membros da minha família, que ficam felizes e orgulhosos pelas nossas vitórias.

AGRADECIMENTOS

A DEUS por sua misericórdia e pela força que nos sustenta.

À Universidade de Sorocaba, que tem transformado a vida de muitas pessoas através do ensino com qualidade e princípios cristãos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, que proporcionou os elementos fundamentais para o desenvolvimento deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro, por meio da taxa escolar PROSUC/CAPES.

Ao Conselho Regional de Farmácia do Estado de São Paulo, que intermediou junto à ANVISA, a cessão dos dados aos pesquisadores.

Ao Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol, pela orientação, pelos ensinamentos e por me ajudar a superar todos os momentos de dificuldades, os quais foram muitos; pela generosidade e respeito que sempre tem com os seus alunos. Foi uma honra imensa participar do seu grupo de pesquisa. Minha perpétua gratidão, meu querido amigo! Levarei seu exemplo de humildade e simplicidade na minha carreira profissional.

Expresso minha gratidão aos Professores: Dra. Amouni M. Mourad, Dra. Cristiane de Cássia Bergamaschi, Dra. Edilma M. de A. Vasconcelos e Dr. Silvio Barberato Filho – por terem contribuído com a minha formação, como membros titulares da banca examinadora. Aos Professores: Dra. Marta M. D. Carvalho Vila e Dr. Edson Hideaki Yoshida, pela disponibilidade de serem membros suplentes.

Ao amigo, Dr. Wellington Alencar Carvalho, pelas angústias e alegrias compartilhadas. Ao amigo Prof. Dr. Edson Hideaki Yoshida, pelo incentivo, pelos conselhos e pelas boas prosas.

À Profa. Dra. Marcela Pellegrini Peçanha, pelos anos de ensinamentos, desde o ensino médio. Por todas as dicas que me ajudam no desenvolvimento docente, além da amizade e oportunidades de estágio e iniciação científica na graduação.

À Professora Edilma M. de A. Vasconcelos, pelos ensinamentos laboratoriais em bioquímica clínica, além da amizade. Aos demais Professores que participaram da minha vida, desde a cartilha “Caminho Suave” – meu agradecimento e respeito. Ao amigo, Gervásio Montalti Júnior, pelo apoio e amizade no hospital HEERFRA. Ao amigo Rodrigo Gaete Sewaybricker, pela amizade e ensinamentos no hospital HEERFRA, também pelos momentos de ajuda com informática.

“O investigador sofre decepções, os longos meses passados em uma direção errada, os fracassos. Mas as falhas também são úteis, porque, se bem analisadas, podem levar ao sucesso. E para o pesquisador não há alegria comparável à de uma descoberta, ainda que pequena”.

(Alexander Fleming)

RESUMO

O uso de antibióticos de forma incorreta é motivo de preocupação em todo o mundo. A partir do uso inadequado de antimicrobianos, nota-se, como principal consequência, a crescente resistência bacteriana, fato que contribui para o agravamento de várias morbidades e aumenta as cifras de mortalidade ligadas aos quadros infecciosos. A venda livre de antibióticos em drogarias e farmácias, sem exigência de receita médica, como previa a lei, foi considerada como um dos propulsores para o uso irregular dessa classe medicamentosa, favorecendo o fenômeno da resistência bacteriana. No Brasil, a partir do dia 28/11/2010 entraram em vigor as novas regras de prescrição e venda de antibióticos para as farmácias e drogarias, (RDC 44/2010) dentre as quais, talvez a mais importante, seja que a venda deverá ocorrer somente com apresentação obrigatória da receita médica e retenção da mesma, a qual deverá ser informada às autoridades sanitárias, através do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC). Este estudo tem a finalidade de conhecer o perfil de antibióticos utilizados no Brasil entre os anos de 2014-2018 – segundo os dados públicos constantes na plataforma do SNGPC – e compreender as diferenças regionais, sazonais e sociais, no contexto das prescrições de antimicrobianos e suas possíveis variantes. O presente estudo é uma série temporal interrompida, que se propõe a realizar uma análise do perfil das prescrições de antibióticos comercializados no território brasileiro entre os anos de 2014-2018, após a retenção de receita e notificação no SNGPC - com avaliações regionais, sazonais e sociais de sua utilização. No período estudado, foram comercializadas em farmácias e drogarias, cerca de 427 milhões de unidades comerciais de antibióticos, sendo: amoxicilina (25,00%), cefalexina (14,79%) e azitromicina (12,59%), as mais comercializadas. Houve importante correlação entre o uso de antibióticos e a renda per capita dos usuários. Também foi encontrada importante sazonalidade em relação ao uso de antibióticos de indicação respiratória. Nas regiões mais carentes do país houve predomínio da utilização de antibióticos de menor custo. Importante ressaltar o aumento, durante o período estudado, da utilização de antibióticos de amplo espectro (tetraciclinas) em todo o país. Esse dado preocupa, pois pode ser sugestivo de que os clínicos têm recorrido, cada vez mais precocemente a fármacos de amplo espectro. As medidas implantadas através da RDC 44/2010 – são fundamentais para o controle de vendas de antimicrobianos, a fim de evitar o agravamento da resistência bacteriana

associada ao mau uso de antimicrobianos, preservando-se essa valiosa classe terapêutica que foi capaz de ajudar o homem a aumentar sua expectativa de vida ao longo de quase um século de utilização.

Palavras-chave: antibióticos; resistência bacteriana; venda de medicamentos sem receita médica.

ABSTRACT

The incorrect use of antibiotics is a cause for concern worldwide. Because of the inappropriate use of antimicrobials, the main consequence is the increasing antimicrobial resistance, a fact that contributes to the worsening of several morbidities and increases the mortality rates linked to infectious conditions.The free sale of antibiotics in pharmacies, without the need for a prescription, as required by law, was considered one of the drivers for the irregular use of this drug class, favoring the phenomenon of bacterial resistance. In Brazil, as of 11/28/2010, the new rules for prescription and sales of antibiotics for pharmacies and drugstores came into force (RDC 44, of 10/26/2010), among which, perhaps the most important, is that the sale must only occur with mandatory presentation of the medical prescription, which must be informed to the health authorities, through the SNGPC (National System for the Management of Controlled Products). This study aimed to know the profile of antibiotics used in Brazil between the years 2014-2018 - according to public data on the SNGPC platform - and to understand regional, seasonal and social differences, according to prescriptions and their possible variants.The present study is a retrospective cohort study, which proposes to carry out an analysis of the profile of antibiotic prescriptions sold in Brazil between the years 2014-2018, with regional, seasonal and social assessments of their use. In the period studied, about 427 million commercial units of antibiotics were sold, being: amoxicillin (25%), cephalexin (14.79%) and azithromycin (12.6%), the most sold. There was an important correlation between antibiotic use and the per capita income of users. An important seasonality was also found in relation to the use of antibiotics for respiratory indication. In the poorest regions of the country, there was a predominance of lower cost antibiotics. It is important to highlight the increase, during the period studied, in the use of broad-spectrum antibiotics (tetracyclines) throughout the country. This data is worrying as it shows that clinicians have increasingly resorted to broad-spectrum drugs at an earlier age. Knowing the behavior of prescriptions for classes of antibiotics in different Federative Units of Brazil can help to understand the epidemiological profile of the main infectious diseases that occur in the country; as well as the seasonality correlated with the use of antimicrobials. The measures implemented through RDC 44/2010 - are fundamental for the control of antimicrobial sales, in order to avoid the worsening of

bacterial resistance associated with the misuse of antimicrobials, preserving this valuable therapeutic class that was able to help man to increase its life expectancy over nearly a century of use.

Keywords: antibiotics; antimicrobial resistance; sale of medicines without a prescription.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Esquema mostrando a composição da estrutura da parede celular bacteriana entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas..... 24

Figura 2 - Esquema das etapas que levam ao crescimento do biofilme bacteriano..... 29

Figura 3 - Distribuição de lançamentos inconsistentes de vendas de antibióticos no SNGPC (2014-2018)..... 38

Figura 4 - Vendas (em unidades comerciais) de meropenem no comércio varejista brasileiro (2014-2018)..... 44

Figura 5 - Distribuição das vendas (%) das penicilinas no comércio varejista brasileiro (2014-2018)..... 46

Figura 6 - Distribuição das vendas (%) de cefalosporinas no comércio varejista brasileiro (2014-2018)..... 54

Figura 7 - Distribuição das vendas (%) de quinolonas no comércio varejista brasileiro (2014-2018)..... 57

Figura 8 - Distribuição das vendas (%) de macrolídeos no comércio varejista brasileiro (2014-2018)..... 59

Figura 9 - Distribuição das vendas (%) de aminoglicosídeos no comércio varejista brasileiro (2014-2018)..... 63

Figura 10 - Frequência de consumo (%) de antibióticos e participação populacional das Regiões Brasileiras entre os anos de 2014-2018..... 74

Figura 11 - Sazonalidade no uso de azitromicina e amoxicilina nas regiões brasileiras..... 75

Figura 12 - Sazonalidade de todos os antibióticos estudados menos azitromicina e amoxicilina nas regiões brasileiras..... 78

Figura 13 - Crescimento de uso de antibióticos no inverno em relação ao verão nas regiões brasileiras..... 78

Figura 14 - Correlação entre renda *per capita* nos estados da Federação e consumo de antibióticos (unidades comerciais/habitante/ano)..... 87

Figura 15 - Correlação entre renda *per capita* nas Regiões do Brasil e consumo de antibióticos (unidades comerciais/habitante/ano)..... 91

Tabela 1- Inconsistências de dados encontradas no SNGPC (vendas de unidades comerciais de antibióticos nos estados brasileiros)..... 37

Tabela 2 - Antibióticos vendidos no Brasil e registrados no SNGPC entre os anos de 2014-2018..... 40
Tabela 3 - Classes de antibióticos vendidas e registradas no SNGPC no Brasil entre os anos de 2014-2018..... 45
Tabela 4 – Distribuição de vendas (%) de classes de antibióticos entre os estados brasileiros (2014-2018)..... 66
Tabela 5 - Vendas totais de unidades comerciais (em milhares) e distribuição em % da venda de classes de antibióticos nas Regiões brasileiras (2014-2018), média brasileira e desvio padrão..... 70
Tabela 6 - Consumo de unidades comerciais de antibióticos nos estados brasileiros (milhares), população dos estados e relação consumo/população (2014-2018)..... 71
Tabela 7 - Dados de vendas de antibióticos (2014-2018) no Brasil, crescimento no período (%) e representatividade no varejo farmacêutico em 2014-2018..... 80
Tabela 8 - Estados brasileiros, renda média mensal (*per capita*) e consumo anual de antibióticos (unidades comerciais) entre 2014-2018..... 86
Tabela 9 - Regiões brasileiras, renda média mensal (*per capita*) e consumo anual de antibióticos (unidades comerciais) entre 2014-2018..... 88
Tabela 10 - Variação (%) das vendas de grupos de antibióticos nos estados brasileiros entre os anos de 2014-2018..... 92
Tabela 11 – Quantidade de médicos no Brasil em 2018 e relação prescrições/médico/ano..... 94

LISTA DE ABREVIATURAS

AWaRe -	*Access, Whatch and Reserve*
BPG -	Penicilina G benzatina
BRICS -	Brasil, Rússia, Índia, China e África do Sul
CDC -	Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos
COVID-19 -	Coronavírus 2019
DDD -	Doses Diárias Definidas
DNA -	Ácido Desoxirribonucleico
ECDC -	*European Centre for Disease Prevention and Control*
EPC -	Enterobactérias Produtoras de Carbapenemases
ESAC-Net -	*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network*
ESKAPE -	*Enterococus faecium, Staphylococus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* e as várias espécies de *Enterobacter*
EUA -	Estados Unidos da América
FDA -	*Food and Drug Administration*
HIV -	*Human Immunodeficiency Virus*
IgE -	Imunoglobulina E
IQVIA -	Sistema de Análise de dados Integrado Multinacional
LPS -	Lipopolissacarídeo
MDR -	Multi Droga Resistente
MRSA -	*Staphylococcus aureus* Resistentes à Meticilina
OMS -	Organização Mundial da Saúde
OECD -	*Organisation for Economic Co-operation and Development*
PBP2a -	*Penicillin Binding Protein* 2a
PCR -	Proteína C reativa
PGN -	Peptidoglicano
POC -	*Point-of-care*
POF -	Pesquisa de Orçamentos Familiares
RDC -	Resolução da Diretoria Colegiada
RNA -	Ácido ribonucleico
SARS-CoV-2 -	Síndrome Respiratória Aguda Grave - coronavírus 2
SNGPC -	Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

SUS -	Sistema Único de Saúde
SVS/MS -	Secretaria de Vigilância em Saúde/Ministério da Saúde
UV -	radiação ultravioleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **16**
2 REFERENCIAL TEÓRICO **18**
2.1 Resistência bacteriana versus padrão de consumo **18**
2.2 Resistência de microrganismos a antibióticos **23**
2.2.1 Antibióticos 23
2.2.2 Mecanismos de resistência bacteriana 25
2.2.3 Modificação estrutural de um alvo biológico 25
2.2.4 Inativação enzimática de antibióticos 26
2.2.5 Redução da permeabilidade das membranas bacterianas 26
2.2.6 A atividade das bombas de efluxo 27
2.2.7 Formação de biofilme 28
2.3 Intervenções de combate à resistência bacteriana 29
2.4 O controle do uso de antimicrobianos a partir do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC **32**
3 OBJETIVOS **34**
3.1 Objetivo geral **34**
3.2 Objetivos específicos **34**
4 MÉTODOS **35**
4.1 Desenho do estudo **35**
4.2 Configuração e tamanho do estudo **35**
4.3 Fontes de dados, medição e variáveis **35**
4.4 Métodos estatísticos **36**
4.5 Limpeza dos dados **36**
4.6 Princípios ativos e associações **37**
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO **38**
5.1 Perfil do uso de antibióticos no Brasil (2014-2018) **39**
5.2 Penicilinas **45**
5.3 Cefalosporinas **50**
5.4 Quinolonas **56**
5.5 Macrolídeos **59**
5.6 Aminoglicosídeos **62**
5.7 Distribuição de vendas de classes de antibióticos entre os estados brasileiros **65**
5.8 Sazonalidade no uso de antibióticos **75**
5.9 Crescimento e participação no mercado dos princípios ativos **80**
5.9.1 Sobre consumo e renda **86**
5.9.2 Variação das vendas de grupos de antibióticos **91**
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS **98**

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO **100**
REFERÊNCIAS **101**
ANEXO A – Artigos submetidos em revistas científicas **130**

1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas continuam a se constituir como uma ameaça crescente ao mundo todo. Com a descoberta e a introdução clínica dos agentes antimicrobianos, nos anos de 1940, o número de enfermidades intratáveis declinou significativamente após a década de 1950. O cenário das infecções não tratáveis tem se alterado a partir da década de 1980, com recrudescimento crescente da morbidade e mortalidade atribuída à essas infecções (JAMPILEK, 2022).

Os motivos para o crescimento de novas infecções compreendem imunossupressão geral, em especial, quando tratamento de neoplasias e uso de drogas imunossupressoras. Também deve-se levar em conta um crescente aumento no número de indivíduos com síndrome respiratória aguda grave-coronavírus 2 (SARS CoV-2), diabetes melito e *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), além da resistência ascendente aos antibióticos comumente utilizados (CLANCY *et al.*, 2021).

Agentes antibióticos correspondem a uma série de compostos químicos indicados para o tratamento de infecções bacterianas humanas e animais. No entanto, com o passar dos anos, muitas espécies de microrganismos vêm desenvolvendo resistência contra antibióticos por meio dos mais variados mecanismos, inativando os efeitos terapêuticos desses medicamentos (ABUSHAHEEN *et al.*, 2020).

O crescente uso de antibióticos tem sido apontado como o principal fator para desencadeamento da resistência bacteriana, em especial, nos países em desenvolvimento (AMSALU *et al.*, 2020).

A resistência bacteriana pode surgir após a exposição repetida ao antibiótico ou quando a concentração do antibiótico é insuficiente para exterminar ou impedir a reprodução dos microrganismos agressores (WESGATE *et al.*, 2020). Normalmente isso ocorre quando os antibióticos são mal utilizados ou administrados por um período inferior ao prescrito (TONG *et al.*, 2018). No mundo todo, a maioria dos antimicrobianos usados em humanos é prescrita no contexto da atenção primária à saúde, todavia, mais da metade das indicações de antibióticos são incorretas levando ao insucesso terapêutico ou à resistência dos microrganismos (PEÑALVA *et al.*, 2020).

O uso inapropriado de antibióticos e a falta de novas classes de antimicrobianos diminuíram nossa capacidade de controlar infecções causadas por microrganismos multirresistentes (ASLAM *et al.*, 2018).

Entre as inúmeras formas do uso inadequado de antimicrobianos, está a automedicação, que favorece o aumento no consumo desses medicamentos, elevando a exposição dos microrganismos a esses princípios ativos, favorecendo, mais uma vez a seleção de exemplares resistentes (GOWRI; MEHTA; KANNAN, 2015). Para evitar o uso desregrado de antibióticos, instituições e autoridades internacionais de saúde elaboraram diretrizes rígidas para controlar a prescrição, dispensação e comércio de antibióticos, principalmente em farmácias comunitárias (WANIGATUNGE, 2015). Mesmo com diretrizes orientando o uso, a má prática na venda de antimicrobianos sem prescrição ainda é frequente em diversos países (AUTA *et al.*, 2019).

A fim de controlar a venda de antibióticos no Brasil, a partir do ano de 2010 – por força da Resolução da Diretoria Colegiada 44/2010 – (RDC 44/2010), as farmácias e drogarias foram obrigadas a vender os antimicrobianos, somente com receita médica de controle especial (ou profissional habilitado) - em duas vias, sendo necessária a retenção de uma via para escrituração junto ao Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC), um programa que já era utilizado para controle de substâncias sujeitas a controle especial constantes na Portaria do Ministério da Saúde n.º 344, de 12 de maio de 1998 (BRASIL, 2010; 2021).

O presente estudo tem a finalidade de conhecer o perfil de antibióticos comercializados no Brasil entre os anos de 2014-2018 – segundo os dados públicos constantes na plataforma do SNGPC – e compreender as diferenças regionais, sazonais e sociais, no contexto das prescrições de antimicrobianos e suas possíveis variantes.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Resistência bacteriana versus padrão de consumo

O aumento da resistência aos fármacos antimicrobianos foi reconhecido como um problema de saúde pública de impacto mundial que aumenta a mortalidade, a morbidade e onera os cuidados de saúde em todo o mundo. Conter a resistência aos antimicrobianos é um obstáculo complexo de saúde pública envolvendo o mundo inteiro. O crescimento da resistência a antibióticos é um evento natural em microrganismos, e é impulsionado pela pressão seletiva exercida pelo uso e mau uso de antibióticos em humanos e animais (WHO, 2014).

Na última década, houve um aumento próximo de 100% na resistência de microrganismos comuns aos antibióticos de primeira linha. Ocorreu também resistência de algumas estirpes a fármacos de segunda e terceira linha. Há de se considerar ainda, que o desenvolvimento de cepas com resistência cruzada e multirresistente é um obstáculo importante a ser superado (CLANCY *et al.*, 2021).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ser definida como a capacidade dos microrganismos superarem os fármacos destinados a destruí-los, sendo considerado um problema mundial de saúde coletiva. Os antibióticos foram e são considerados como uma das mais preciosas e poderosas ferramentas para o combate às infecções. Seu descobrimento mudou de forma radical a condição de saúde humana e animal, garantindo sucessos terapêuticos e melhoria nos indicadores mundiais de morbimortalidade adulta e infantil (CDC, 2019).

A causa fundamental de resistência vem da adaptação de microrganismos a essas moléculas, originadas pelo fácil acesso aos antibióticos. Esse acesso é impulsionado por todo um contexto social que exerce importante pressão sobre médicos para que prescrevam e farmacêuticos, para que dispensem antimicrobianos para condições predominantemente autolimitadas. Associe-se a isso as condições precárias de higiene e fatores sociais em diversos países de baixa e média renda, entre eles Rússia, Brasil, China, Índia e África do Sul (AYUKEKBONG; NTEMGWA; ATABE, 2017).

Embora com tratamento medicamentoso disponível, as infecções continuam a prosperar em função da resistência das bactérias aos antibióticos disponíveis e ceifam milhares de vidas todos os anos (CDC, 2013). O aumento de bactérias resistentes aos antibióticos é um desafio crescente. Com estimativas de causar mais de 700 mil óbitos/ano em todo o mundo, com perspectivas de que esse número deve se aproximar de 10 milhões até o ano de 2050, de acordo com os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) (BREIJYEH; JUBEH; KARAMAN, 2020).

Não muito distante, a Organização Mundial da Saúde (OMS) descreveu que o aumento da resistência antimicrobiana poderia ser ainda mais impulsionado pelo uso inapropriado de antibióticos durante a atual pandemia do Coronavírus 2019 (COVID-19) (RAWSON *et al.*, 2020), motivado pelo alto uso de agentes antimicrobianos de amplo espectro, como a azitromicina, muitas vezes associada com o antimalárico hidroxicloroquina (PANI *et al.*, 2020).

O uso inadequado de antibióticos é um problema que se agrava mundialmente. Mais de 30% das prescrições de antimicrobianos nos Estados Unidos foram consideradas inapropriadas e um terço das prescrições de antibióticos para acometimentos do trato respiratório superior na Europa não tinha justificativa para sua utilização (DOLK *et al.*, 2018; FLEMING-DUTRA *et al.*, 2016).

Nos últimos dez anos, têm-se notado um aumento considerável, tanto na proporção quanto no número absoluto de bactérias que desenvolveram multirresistência a agentes antimicrobianos. Organizações como o Centro para Controle e Prevenção de Doenças nos Estados Unidos (CDC), o Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças (ECDC) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhecem as infecções causadas por bactérias multirresistentes (MDR) como um grande problema de saúde pública global (ROCA *et al.*, 2015).

A título de exemplo, temos que as infecções atribuídas às enterobactérias produtoras de carbapenemases (EPC) compõem um grave desafio sanitário para o mundo atual, existindo uma urgência de primeiro nível para a descoberta de novos antibióticos (BROLUND *et al.*, 2019). Os fatores de risco de aquisição dessas infecções foram descritos na literatura de forma ampla, onde o fator chave sobre os fenômenos de resistência é a administração de agentes de amplo

espectro, em especial os carbapenêmicos de forma inadequada (MARTIN *et al.*, 2018).

Há cerca de uma década, a preocupação mais relevante era com as estirpes Gram-positivas, principalmente *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e *Enterococcus spp* resistente à vancomicina. Contudo, atualmente, os especialistas concordam que as bactérias Gram-negativas multirresistentes a antibióticos (MDR) são significativamente mais letais, e portanto de maior relevância para a saúde pública mundial (REHMAN *et al.*, 2020).

Infecções por patógenos resistentes a antibióticos podem atrasar o processo de cicatrização e aumentar as despesas médicas (SMITH *et al.*, 2018). Nos países em desenvolvimento, onde o sistema de saúde é limitado, os custos com saúde tornam-se comparativamente mais elevados. Uma pesquisa realizada na Índia em 2013, estimou que mais de 58.000 crianças tiveram óbitos atribuídos às infecções bacterianas resistentes aos antibióticos, mesmo a Índia sendo responsável pela produção de mais de 40% dos antibióticos utilizados no globo terrestre (LAXMINARAYAN; DUSE; WATTAL; ZAIDI; WERTHEIM; SUMPRADIT; VLIEGHE; HARA; GOULD; GOOSSENS, 2013). Ressalte-se que mais pessoas ainda falecem por falta de acesso a antibióticos, do que por resistência aos mesmos (LAXMINARAYAN; CHAUDHURY, 2016).

Sabe-se que o uso de antimicrobianos, por mais adequado e justificado que seja, contribui para o desenvolvimento de resistência, porém o uso indiscriminado, inadequado e desnecessário agrava em muito a situação, promovendo a seleção de exemplares resistentes (LAXMINARAYAN; DUSE; WATTAL; ZAIDI; WERTHEIM; SUMPRADIT; VLIEGHE; HARA; GOULD; GOOSSENS*; et al.*, 2013).

Outra preocupação com essa classe de medicamentos diz respeito a seu uso não humano, ou seja, na pecuária e na agricultura. Esse uso indiscriminado estabelece uma importante fonte de resistência antimicrobiana, apesar do impacto desse uso na saúde humana permanecer controverso (MARSHALL; LEVY, 2011).

Cifras maciças de antibióticos têm sido usadas como propulsores de ganho de peso, bem como para prevenção e tratamento de infecções entre animais de rebanho e na aquicultura, potencializando a pressão seletiva sobre

os microrganismos comensais e patogênicos que podem se estender para os humanos por contato direto e via cadeia alimentar ou indiretamente da poluição ambiental de resíduos agrícolas (LIEBANA *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos da América (EUA), os antibióticos usados na medicina humana corresponderam a 62% de todos os antibióticos vendidos para uso em animais produtores de alimentos em 2015, e cerca de 70% de todos os antibióticos clinicamente importantes nos Estados Unidos são vendidos para uso em animais. Essa utilização “conjunta” certamente levará ao compartilhamento e contaminação recíproca de microrganismos resistentes (FOOD, 2018).

O uso irrestrito de antibióticos em humanos e animais, combinado com a deficiência de acesso a água potável, saneamento básico e assistência médica adequada, permitiu o desenvolvimento desenfreado da resistência antimicrobiana em animais, com reflexos diretos para a saúde humana (LAXMINARAYAN; DUSE; WATTAL; ZAIDI; WERTHEIM; SUMPRADIT; VLIEGHE; HARA; GOULD; GOOSSENS, 2013).

As ações para limitar o aparecimento e a propagação de bactérias multirresistentes no ambiente animal podem incluir o seguinte: impedir o uso de antibióticos como agentes promotores de crescimento e limitar seu uso para outras finalidades não terapêuticas, diminuindo a disseminação de microrganismos MDR através da cadeia alimentar, otimizando assim a biossegurança agrícola (ROCA *et al.*, 2015).

Em reação ao fenômeno mundial de disseminação da resistência antimicrobiana, que figura entre as questões de saúde pública mais urgentes e alarmantes, grandes esforços estão sendo realizados para desenvolver novos antibióticos, bem como reutilizar moléculas mais antigas e menos usadas que possuem ou recuperaram eficácia *in vitro* contra microrganismos difíceis de tratar (THEURETZBACHER *et al.*, 2020).

A resistência bacteriana não se limita a fronteiras, é um problema mundial com magnitude progressiva, sendo prioritário que essa situação seja tratada de forma rápida. Mesmo não sendo uma tarefa fácil, principalmente por questões culturais implícitas (DESCHEPPER *et al.*, 2008), atitudes estratégicas de alteração de comportamento para promover o uso racional de antibióticos e a prescrição adequada, são essenciais e podem ser atingidas (BORG, 2012).

Diminuir o uso de antibióticos onde não houver indicação irá: postergar o aparecimento de resistência antimicrobiana, assegurar que os antimicrobianos continuem sendo um tratamento efetivo para infecções, aprimorar os resultados clínicos para a população como um todo e, em especial, preservar recursos de saúde (MORLEY; WACOGNE, 2018).

A evolução fugaz e a disseminação de determinantes de resistência, aliada com os desafios do desenvolvimento de novas opções de antimicrobianos e métodos de tratamento, enfatiza a importância de preservar a eficácia dos fármacos antimicrobianos disponíveis na atualidade (VENTOLA, 2015).

Em diversos países, os antibióticos são comercializados em grande parte sem prescrição médica ou odontológica, em farmácias comunitárias, acelerando as taxas de resistência aos antimicrobianos, principalmente se forem fornecidos erroneamente para infecções virais, como tosse e resfriado (SAKEENA; BENNETT; MCLACHLAN, 2018).

Ainda, conforme uma pesquisa realizada pela OMS no Egito, Sudão e China, em torno de 56% da população cessou a ingestão de antibióticos assim que começou a se sentir melhor, não completando o tratamento prescrito (WHO, 2015).

Nas regiões e países onde a distribuição de antimicrobianos não é restrita de maneira regulamentada, a população pode auto-prescrever agentes antimicrobianos para as mais variadas doenças (COLLINS *et al.*, 2020), como de fato ocorria no Brasil antes de políticas de restrição de venda em farmácias e drogarias serem implementadas.

Embora os antibióticos tenham melhorado a expectativa de vida de modo revolucionário no século XIX - desde o advento da penicilina, através da descoberta de Alexander Fleming, essa era está quase que, inevitavelmente, chegando ao fim. Em um futuro não tão distante, até infecções leves poderão ser iminentemente letais. Conforme o relatório da OMS, os resultados encontrados para *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *S. aureus* apontaram que a relação de resistência aos fármacos antibacterianos comumente usados superou 50% em muitos cenários (GHOSH *et al.*, 2019).

Vale a pena destacar que as perspectivas de consumo global de antimicrobianos no futuro não distante, se não houver alteração nas políticas de utilização, serão impossíveis de serem otimistas. As previsões indicam que o

consumo mundial de antibióticos crescerá de 42 bilhões de doses diárias definidas (DDD) em 2015 para até 128 bilhões de DDD em 2030 (KLEIN *et al.*, 2018).

Deve-se procurar, urgentemente, alternativas para tratar infecções microbianas, sendo ideal que tais alternativas possam diminuir o risco do surgimento de novos mecanismos de resistência, proteger o tecido saudável e incitar o sistema imunológico do hospedeiro a reagir contra a infecção. Os tratamentos convencionais consistem na administração de antibióticos tópicos e sistêmicos por períodos prolongados e pode ser responsável pela elevação de estirpes bacterianas resistentes às opções de terapias disponíveis. Desse modo, é importante buscar opções de tratamento mais específicos aos patógenos, sem causar prejuízo aos tecidos do hospedeiro (PUCELIK; DĄBROWSKI, 2022).

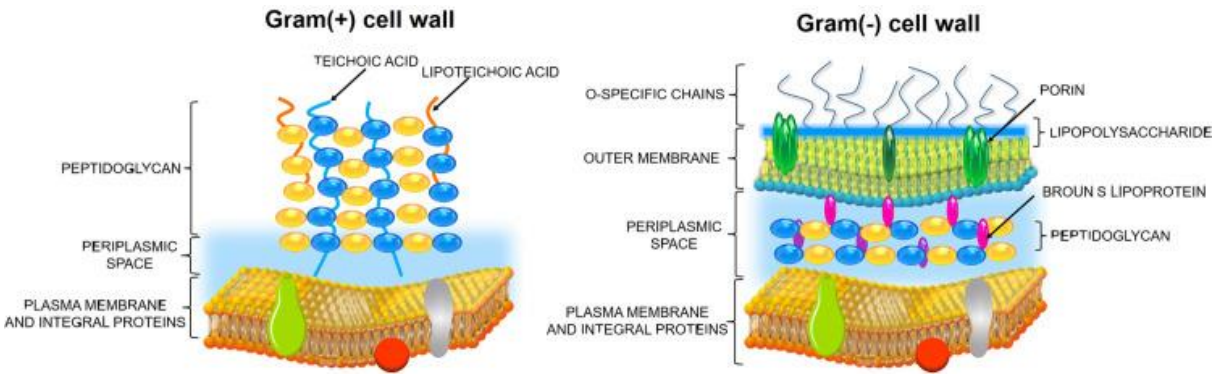
2.2 Resistência de microrganismos a antibióticos

2.2.1 Antibióticos

Os antibióticos são substâncias naturais (e seus derivados semissintéticos e sintéticos) produzidas por microrganismos que podem eliminar (bactericida), ou impedir o crescimento (bacteriostático) de outros microrganismos. São conhecidas diversas classes de antibióticos de acordo com seus alvos, sendo que os mais importantes entre eles são: inibidores da biossíntese da parede celular; proteínas e ácidos nucléicos (PERICHON; COURVALIN; STRATTON, 2009).

A parede celular garante a forma e a rigidez adequada às bactérias e ajuda a proteger das adversidades do ambiente externo. Seu principal constituinte é o peptidoglicano (PGN), um heteropolímero constituído por uma molécula de açúcar, composta por *N*-acetilglucosamina e ácido *N*-acetilmurâmico e uma molécula de proteína que forma ligações cruzadas entre as cadeias de açúcar. O PGN confere dureza e resistência mecânica à parede celular. A biossíntese de PGN envolve cerca de 30 diferentes enzimas, tornando-as potenciais alvos para antibióticos (LIMA *et al.*, 2020).

Figura 1- Esquema mostrando a composição da estrutura da parede celular bacteriana entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas



Fonte: (PUCELIK; DĄBROWSKI, 2022)

Desse modo, os antibióticos ligam-se covalentemente ao receptor ativo da enzima, impedindo sua atividade e, consequentemente, diminuindo a disponibilidade do precursor de PGN (FALAGAS *et al.*, 2019). Antimicrobianos derivados de β-lactâmicos, como penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos, impossibilitam a atividade das transpeptidases, dessa maneira, propiciam o enfraquecimento da parede celular e a inibição do crescimento bacteriano e muitas vezes contribuem para a morte bacteriana (LIMA *et al.*, 2020).

Fármacos que inibem a biossíntese de proteínas agem bloqueando os ribossomos. Esta classe compreende os aminoglicosídeos, tetraciclinas, macrolídeos e lincosamidas (SAMANTA; BANDYOPADHYAY, 2019).

Os agentes que alteram a biossíntese de ácidos nucléicos são inibidores de enzimas que participam desses processos; eles inibem a ação da DNA girase e da topoisomerase IV — enzimas fundamentais na replicação do DNA (KOTEVA *et al.*, 2018), porquanto a rifamicina se liga à RNA polimerase do microrganismo, impedindo o processo de transcrição (RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2011).

A derradeira classe inclui polimixinas. Elas se ligam ao lipopolissacarídeo (LPS), um constituinte da membrana externa das bactérias Gram-negativas, causando instabilidade à membrana e alargando sua permeabilidade, ocasionando a morte celular (BAKTHAVATCHALAM *et al.*, 2018).

Os antibióticos estão presentes no planeta bem antes do surgimento dos seres humanos, e algumas das estratégias de defesa das bactérias contra eles vêm evoluindo desde a antiguidade; e essas estratégias possibilitam que as

bactérias de adaptem a nichos ecológicos com organismos que produzem substâncias bactericidas. A evolução da resistência bacteriana a novos antibióticos se perpetua devido às crescentes pressões ambientais, como resultado do uso inobservado, desnecessário e exagerado de antibióticos (WRIGHT, 2007).

2.2.2 Mecanismos de resistência bacteriana

Genericamente são conhecidas duas vias principais pelas quais os microrganismos adquirem resistência: mutações e transferência horizontal de genes. Nas mutações ocorrem mudanças acidentais em genes que participam da captação do antibiótico do meio ambiente ou à síntese proteica que é seu objetivo biológico. Já na transferência horizontal de genes, as bactérias se tronam resistentes pela incorporação de DNA do hospedeiro por um dos seguintes mecanismos: transformação (captação de DNA livre presente no meio externo), transdução (aquisição de DNA do hospedeiro via bacteriófago), e conjugação (troca de elementos genéticos móveis - plasmídeos) (WRIGHT, 2007).

Os genes adquiridos podem estimular a resistência através de quatro mecanismos principais: modificação ou síntese de um novo alvo biológico, inativação enzimática do antibiótico, diminuição da permeabilidade do envelope bacteriano e aumento do efluxo ativo do antibiótico da célula por proteínas denominadas como bombas de efluxo (PERICHON; COURVALIN; STRATTON, 2009).

2.2.3 Modificação estrutural de um alvo biológico

A modificação estrutural de um alvo biológico é um mecanismo de resistência a fármacos do tipo β-lactâmicos e glicopeptídeos. A resistência de algumas cepas bacterianas, como *S. aureus* resistente à meticilina, resulta de um gene adquirido que codifica uma versão alterada da transpeptidase designada PBP2a. Testes cinéticos demonstram que a constante de velocidade de ligação de PBP2a a β-lactâmicos é diminuída em 3-4 ordens de grandeza, comparada com outras transpeptidases (FUDA *et al.*, 2004).

Os glicopeptídeos alteram a biossíntese da parede celular bacteriana pela ligação ao fragmento terminal D-alanina-D-alanina do precursor peptidoglicano, dessa maneira, a resistência majorada das bactérias aos antibióticos deste grupo pode ser atribuída à aquisição de genes que codificam enzimas cuja atividade concertada promove a formação de um precursor de peptidoglicano com um fragmento terminal na forma de D-alanina-D-lactato (LAMBERT, 2005). Os glicopeptídeos possuem uma afinidade bem menor para esse precursor de peptidoglicano alterado do que para sua forma convencional (ALLEN; NICAS, 2003).

2.2.4 Inativação enzimática de antibióticos

A inativação de antibióticos classicamente acontece por hidrólise catalisada por enzimas, transferência de grupo ou reações redox; estes resultam na alteração da molécula do fármaco ou na sua plena decomposição (REGIEL-FUTYRA *et al.*, 2017). Antimicrobianos que possuem grupos éster, amida ou epóxi em sua estrutura são sensíveis à inativação por hidrólise que pode acontecer facilmente no interior ou exterior da célula bacteriana (WRIGHT, 2005).

2.2.5 Redução da permeabilidade das membranas bacterianas

Este mecanismo é muito importante para bactérias Gram-negativas, sendo uma das razões para o crescimento da resistência antimicrobiana em comparação com as Gram-positivas. Isso se relaciona à estrutura externa, pois as bactérias Gram-negativas possuem ainda uma membrana externa adicional, composta por fosfolipídios, conferindo seu caráter hidrofóbico, dificultando a difusão de moléculas hidrofílicas (POOLE, 2002). Em algumas estirpes Gram-negativas resistentes, nota-se uma redução extra em sua permeabilidade. Isso se deve pela redução do número de porinas, alterando sua estrutura. As porinas são canais proteicos na membrana celular carregados com moléculas de água que corroboram com para a difusão de substâncias hidrofílicas. Antimicrobianos como β-lactâmicos, cloranfenicol ou fluoroquinolonas penetram nas bactérias apenas por meio desses canais, portanto, uma depleção no número de porinas,

uma diminuição no diâmetro de seus canais ou outras alterações em sua estrutura podem dificultar a penetração de determinados antibióticos na célula, ocasionando uma diminuição da sensibilidade bacteriana (KUMAR; SCHWEIZER, 2005).

O LPS (lipopolissacarídeo) pode ainda sofrer modificações que propiciam a resistência bacteriana para alguns grupos de antibióticos, como as polimixinas, que são a última linha de contenção para infecções com cepas multirresistentes. O LPS é o alvo das polimixinas e suas modificações mais frequentes são as alterações no lipídio A, que levam à diminuição de sua carga negativa, resultando no efeito das polimixinas carregadas positivamente se ligarem mais fracamente a ela, prejudicando sua eficácia (OLAITAN; MORAND; ROLAIN, 2014).

2.2.6 A atividade das bombas de efluxo

As bombas de efluxo são proteínas de membrana que realizam o transporte de substâncias através da membrana celular e estão envolvidas em vários processos, como a manutenção de um potencial e gradiente de pH adequados através da membrana celular, sinalização intercelular, processos correlacionados à virulência microbiana e retirada de metabólitos indesejados e substâncias tóxicas da célula, desse modo, ajudam na manutenção da estabilidade celular (AUDA; SALMAN; ODAH, 2020).

A atividade das bombas de efluxo é um dos motivos da resistência bacteriana a determinados antibióticos. Isso ocorre quando a substância se assemelha estruturalmente ao substrato natural da bomba ou quando a seletividade da bomba é humilde (resistência a múltiplas drogas, bombas MDR) (SCHINDLER; KAATZ, 2016).

A resistência aos antibióticos através das bombas de efluxo ocorrem de acordo com três mecanismos fundamentais: natural, adquirido e fenotípico. A resistência natural deriva da expressão constitutiva das bombas. Níveis mais elevados de resistência bacteriana podem ser adquiridos através da transferência horizontal de genes e mutações, levando à superexpressão de bombas codificadas cromossomicamente. Já a resistência fenotípica, é embasada na superexpressão passageira de genes codificadores de bomba

desencadeada por circunstâncias externas específicas ou pela presença de um indutor adequado (HERNANDO-AMADO *et al.*, 2016).

2.2.7 Formação de biofilme

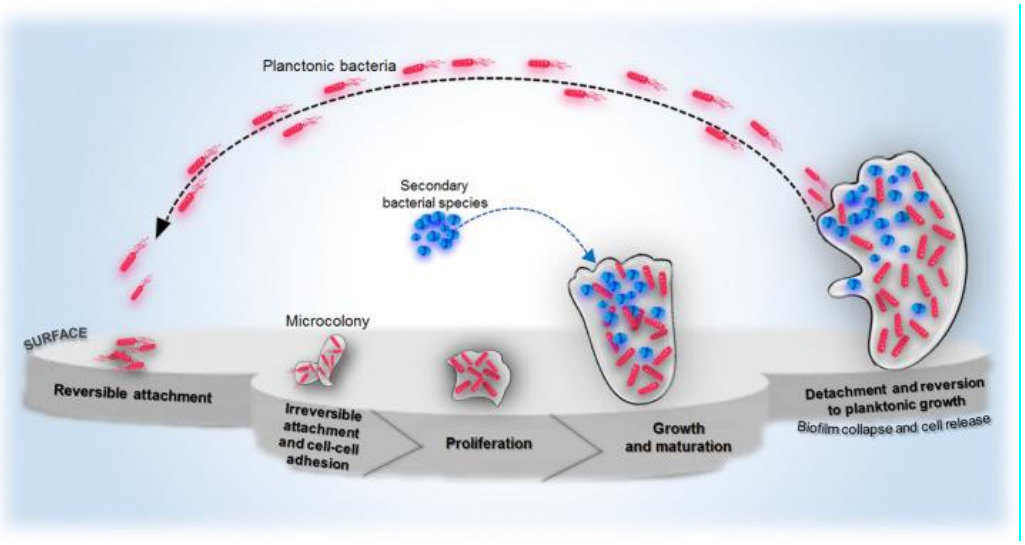
A formação de biofilme é um agregado de células bacterianas aderidas ao substrato e imersas na matriz que formam. Ele é composto por polissacarídeos, proteínas, lipídios e DNA coletivamente referidos como substâncias poliméricas extracelulares (GĘDAS; OLSZEWSKA, 2020).

O biofilme é um artifício de sobrevivência de bactérias em condições inóspitas, onde as células imersas na matriz são albergadas de fatores como: temperatura e pH extremos, alta salinidade, desidratação e radiação UV. A matriz também lhes confere uma reserva de oxigênio e nutrientes, além disso, os protegem de remoções mecânicas (PINTO *et al.*, 2020).

Os microrganismos em um biofilme podem ser até 1000 vezes menos suscetíveis a um determinado antibiótico do que os da mesma espécie encontradas na forma planctônica (GEBREYOHANNES *et al.*, 2019). A matriz proporciona alguma estrutura ao biofilme e protege as células do seu interior do acesso de antibióticos, promovendo uma barreira física e química que dificulta a difusão de drogas profundamente no biofilme (BI *et al.*, 2021).

Os organismos denominados persistentes, que representam até 1% de todas as células do biofilme, são os grandes responsáveis por infecções repetidas e de difícil controle (YAN; BASSLER, 2019). Estas são células adormecidas, que não se dividem, nas quais os processos metabólicos foram parcialmente ou completamente inibidos. Devido à parada de certas vias metabólicas, os antibióticos perdem seu alvo; por esta razão, as células remanescentes podem persistir através da antibioticoterapia, todavia, uma vez que o tratamento é concluído, elas recuperam a atividade metabólica e proliferam, levando à recuperação da população e o retorno da infecção (PARASTAN *et al.*, 2020).

Figura 2 - Esquema das etapas que levam ao crescimento do biofilme bacteriano



Fonte: (PUCELIK; DĄBROWSKI, 2022)

2.3 Intervenções de combate à resistência bacteriana

Algumas estratégias vêm sendo adotadas para minimizar e racionalizar o uso desses medicamentos. As intervenções para minimizar o uso excessivo de antimicrobianos têm o potencial de preservar antibióticos, aumentar a segurança do paciente e corroborar para o objetivo mais amplo de reduzir a resistência aos medicamentos disponíveis para essa finalidade (TONKIN-CRINE; WALKER; BUTLER, 2015).

Melhorar os índices de saneamento básico é primordial para reduzir o uso de antimicrobianos. Em países de baixa e média renda, em torno de 670 milhões de habitantes, as pessoas ainda tinham o hábito de defecar a céu aberto em 2017 (KASHIWASE, 2020) e somente uma em cada três pessoas possuía acesso a água potável, proporcionando o aumento de doenças diarreicas e resultando em quantidades alarmantes de uso indevido de antibióticos (MENDELSON, 2022).

Na Espanha, após uma intervenção com base no conhecimento de guias terapêuticos de prática clínica e disponibilidade de teste rápido de detecção de

antígeno para estreptococos do grupo A, houve uma redução significativa na indicação de antibióticos (de 33,3 para 23,4%) por médicos da atenção primária, para pacientes com infecções agudas do trato respiratório. Além disso, o perfil dos antibióticos prescritos estava mais próximo das recomendações das diretrizes, com um aumento geral das penicilinas e uma diminuição da amoxicilina/clavulanato e macrolídeos (DELSORS *et al.*, 2021).

Regular a venda de antimicrobianos é um caminho que deve ser considerado para diminuir o uso irracional e ilimitado. O comércio de antibióticos sem prescrição, diminui os obstáculos à obtenção de um antibiótico para os pacientes, o que pode potencializar as vendas de antimicrobianos. A prevalência mundial da venda sem prescrição de antibióticos por profissionais habilitados requer soluções urgentes, principalmente nos países em desenvolvimento (LIU, 2020). No Brasil o prazo de validade da receita para antibióticos é de dez dias, pois é para uso agudo e após esse período, se não for adquirido, impedirá o uso indevido do medicamento. A datação da receita é importante para garantir a farmacoterapia, considerando-se a indicação, as particularidades clínicas do paciente e as situações que justifiquem o uso (DO RÊGO; COMARELLA, 2015).

Os farmacêuticos comunitários também são uma das partes fundamentais na diminuição da dispensação inapropriada de antibióticos sem prescrições, visto que são os primeiros profissionais de saúde que os indivíduos consultam, principalmente em países pobres, onde muitas vezes os recursos financeiros são insuficientes para consultar um médico e comprar medicamentos de acordo com o prescrito (ELONG EKAMBI *et al.*, 2019). Também deve-se levar em conta o desvio de finalidade, como o praticado por alguns farmacêuticos comunitários, que dispensam antimicrobianos sem receita médica, a fim de fortalecer a lealdade aos clientes e para evitar perdê-los para concorrentes locais que também exercem essa prática (KALUNGIA; GODMAN, 2019; SERVIA-DOPAZO; FIGUEIRAS, 2018). Sendo assim, a conscientização dos profissionais farmacêuticos quanto as questões éticas no aviamento das receitas, em especial os medicamentos controlados, trará benefícios diretos aos pacientes e ajudará a evitar o uso irrestrito de antimicrobianos.

É notório que deve ser repensado o uso irracional de antibióticos e, a partir daí, estabelecer novas estratégias de contenção do uso inadequado de antimicrobianos. Uma coorte sueca acompanhou por 10 anos as prescrições de

antibióticos em crianças, confirmando que o número de infecções tratadas com antibióticos na primeira infância pode se refletir em taxas mais elevadas de prescrição para essas crianças mais tarde durante a infância; o estudo também demostra que as crianças de famílias de maior renda receberam mais indicações de antibióticos do que as crianças de famílias mais pobres (GJESSING *et al.*, 2020).

Entre algumas estratégias de uso racional pode-se citar a prescrição tardia. A prescrição tardia de antibióticos refere-se a um cenário em que um médico indica um curso de terapia antimicrobiana com a condição de que eles só devam ser administrados se os sintomas persistirem ou se agravarem após um determinado período (normalmente entre 48 e 72 horas). Uma revisão sistemática demonstrou que a prescrição tardia de antibióticos impacta em reduções marcantes no uso de fármacos antimicrobianos e nenhuma alteração significativa na reconsulta ou nos índices de complicações. (SPURLING *et al.*, 2013).

Como exemplo de algumas estratégias usadas para retardar e diminuir o uso de antibióticos, pode-se mencionar: emitir prescrições com instruções de uso posterior, deixar prescrições para serem retiradas, caso seja necessário, prescrições pós-datação ou solicitar novo contato telefônico (MORTAZHEJRI *et al.*, 2020).

Apesar de algumas diretrizes nacionais recomendarem a prescrição tardia, sua predileção na prática clínica permanece limitada (FRANCIS *et al.*, 2012) (PETERS *et al.*, 2011). A pequena motivação por trás de seu uso oscila desde o gerenciamento da incerteza diagnóstica e a profilaxia de conflitos com os pacientes, em especial aqueles que tendem a exigir que os médicos prescrevam; até um instrumento educativo para o paciente e para o incentivo da tomada de decisão compartilhada. No entanto, alguns prescritores, sentem-se desconfortáveis em transferir a tomada de decisão clínica para seus pacientes (HØYE; FRICH; LINDBŒK, 2010). Temos que ressaltar, que a prescrição é parte fundamental na rotina diária de atendimento do médico e demais profissionais habilitados para indicar medicamentos e é uma responsabilidade profissional e ética (DIOGÈNE; FIGUERAS, 2011).

Quando tratamos do uso desmedido dos antibióticos, temos ainda que considerar que são medicamentos que podem ocasionar eventos adversos

agudos no paciente, incluindo alergias, e podem acarretar em complicações de longo prazo associadas à microbiota que acaba também sendo afetada (MOHSEN; DICKINSON; SOMAYAJI, 2020). Por isso, quanto mais for evitado a exposição à essa classe terapêutica, melhor será para a humanidade.

2.4 O controle do uso de antimicrobianos a partir do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC

O controle informatizado de substâncias controladas surgiu no Brasil em 2007 – através da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC Nº 27, DE 30 DE MARÇO DE 2007 (BRASIL, 2007b) – a qual foi revogada e no momento encontra-se vigente a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 22 DE 29/04/2014 – que dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC (BRASIL, 2014).

O SNGPC é um sistema informatizado e interfaceado, que abrange os medicamentos sujeitos ao controle especial a que se refere a Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e os antimicrobianos a que se refere a atual RDC nº 471 de 23/02/2021, onde todas as farmácias e drogarias devem, obrigatoriamente, utilizar o SNGPC para escrituração sanitária dos medicamentos, com exceção das farmácias e drogarias de natureza pública e os estabelecimentos de atendimento privativo de unidade hospitalar ou de qualquer outra equivalente de assistência médica (BRASIL, 2014).

O controle de antimicrobianos no Brasil se inicia com a RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – RDC Nº 44, DE 26 DE OUTUBRO DE 2010, a qual passou até os dias de hoje por várias atualizações, sendo atualmente a Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 471 de 23/02/2021 a que se encontra em vigência (BRASIL, 2010; 2021).

Essa resolução estabelece critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. No contexto da dispensação, determina que seja retida a 2ª (segunda) via da receita e orienta o farmacêutico a não aceitar receitas posteriores ao prazo de validade de 10 dias (BRASIL, 2021). A partir de 2010 - o Brasil avança com essa medida rumo ao controle dessa importante classe

terapêutica, que há pouco mais de uma década era consumida livremente no território brasileiro.

Os dados fornecidos pelo SNGPC devem ser uma importante fonte de avaliação do perfil do uso de antibióticos no Brasil. Conhecer o perfil das prescrições, sazonalidade, distribuição e farmacoepidemiologia são fundamentais para se traçar políticas públicas adequadas ao controle de acesso e uso de antibióticos no Brasil.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Analisar o cenário de vendas dos principais antibióticos prescritos no Brasil, em farmácias e drogarias, após a obrigatoriedade de retenção de receitas e notificação no Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) entre os anos de 2014-2018.

3.2 Objetivos específicos

- Conhecer os antibióticos mais vendidos de forma regular no Brasil no período entre 2014-2018;
- compreender as tendências de vendas regionais de antibióticos no Brasil, nas diferentes classes de antibióticos disponíveis;
- correlacionar as possíveis influências da sazonalidade, regionalidade e determinantes sociais de saúde, na venda de antibióticos no Brasil.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Uma série temporal interrompida foi utilizada para compreender as tendências de venda de antibióticos no Brasil durante o período de janeiro de 2014 a dezembro de 2018.

4.2 Configuração e tamanho do estudo

As farmácias e drogarias no Brasil são obrigadas a reter a primeira via da receita no ato da venda e, posteriormente, registrar os antibióticos que foram dispensados no Sistema Nacional de Gestão de Produtos Controlados (SNGPC) - desde 2013. O SNGPC passou a integrar o controle de antimicrobianos no Brasil por força da RDC 44/2010 (substituída posteriormente pela RDC 471/2021).

Não são contemplados com a escrituração via SNGPC toda a cadeia de produção e comércio de antibióticos, estando desobrigados de informação nesse sistema, laboratórios farmacêuticos, distribuidoras, farmácias hospitalares e farmácias do Sistema Único de Saúde, desse modo, os medicamentos dispensados gratuitamente através de políticas públicas de Assistência Farmacêutica não são objetos desse estudo.

Os dados mensais de volume de vendas foram coletados entre janeiro de 2014 a dezembro de 2018. No entanto, esses dados só se tornaram públicos em novembro de 2020.

4.3 Fontes de dados, medição e variáveis

Os dados foram obtidos no formato .csv, levados para um servidor de dados e, em seguida, foram extraídas as seguintes variáveis: nome do princípio ativo, nome comercial e respectivas apresentações e local de venda (cidade e estado). O endereço eletrônico para *download* desses dados é: https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-controlados-e-antimicrobianos-medicamentos-industrializados

Apesar do endereço estar disponível acima, o mesmo encontrava-se indisponível no dia da defesa da tese. Os dados poderão ser solicitados ao autor ou seu orientador, caso seja necessário.

4.4 Métodos estatísticos

Os dados foram disponibilizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em várias planilhas no formato .csv. As planilhas foram transferidas para um banco de dados e então acessadas para o tratamento.

Para comparar as médias mensais de vendas de antibióticos, foi utilizada a análise de variância (ANOVA), seguida do Teste de Comparações Múltiplas de Dunnett (Graph Pad Instat (Versão 3.05) e o consumo de antibióticos foi comparado entre os anos estudados.

4.5 Limpeza dos dados

Os dados colhidos sobre a venda e escrituração de antibióticos via SNGPC foram inicialmente avaliados, quanto à sua consistência. Após filtrados os dados por estado, ano e mês de consumo, foram observadas inúmeras inconsistências, como as mostradas na Tabela 1. Foram 117 lançamentos considerados inconsistentes, segundo os critérios estabelecidos (desvio padrão superior a duas vezes a média mensal).

Tomando-se por base os exemplos da tabela abaixo, temos que cada dado lançado de forma inconsistente pode ter gerado mais de 500.000 unidades além da média. Esse número multiplicado pelo número de inconsistências gerou mais de 58 milhões de unidades lançadas erroneamente. Quantidade expressiva, no contexto de aproximadamente 427 milhões de unidades comerciais de antibióticos.

Tabela 1- Inconsistências de dados encontradas no SNGPC (vendas de unidades comerciais de antibióticos nos estados brasileiros)

Princípio Ativo	Estado	Ano	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Ago	Set	Out	Nov	Dez
CEFALEXINA	RJ	2016	3.400	3.854	5.001	4.838	4.863	3.894	**850.951**	3.566	3.479	3.501	3.864	3.727
SULFAMETOXAZOL	CE	2017	550	**790.141**	721	610	536	515	480	474	514	529	534	592
SULFAMETOXAZOL	GO	2017	10.662	10.205	12.438	11.163	11.243	10.678	9.137	10.432	11.584	**934.876**	11.637	13.529
CEFACLOR	SP	2017	1.061	1.300	2.108	**933.463**	2.606	2.785	2.124	2.298	2.599	1.982	1.079	608
CIPROFLOXACINO	PR	2017	8.812	5.091	5.067	4.611	5.356	4.953	4.270	**166.324**	4.681	4.788	4.786	5.881
CIPROFLOXACINO	PB	2017	7.341	6.503	7.540	6.511	6.895	**844.876**	7.403	7.414	6.872	6.686	6.693	6.455

Nota: Dados discrepantes em vermelho.

Fonte: Elaboração própria.

Os dados da Tabela 1, colhidos do SNGPC mostram, por exemplo, que as vendas de cefalexina no estado do Rio de Janeiro em julho de 2016, saltaram, de uma média mensal por volta de 4 mil unidades, para mais de 850 mil unidades, cerca de 200 vezes superior à média mensal, voltando aos valores “regulares”, no mês subsequente. Outro caso que mostra claramente a discrepância dos dados lançados no sistema refere-se ao sulfametoxazol no estado do Ceará em fevereiro de 2017. Para uma média mensal em torno de 500 unidades vendidas, o referido lançamento mostra mais de 790 mil unidades - apenas no mês de fevereiro, mais de 1.500 vezes acima das vendas regulares para o estado.

Esses mesmos erros se repetiram inúmeras vezes, de forma que houve a necessidade de desconsiderar tais dados, antes do início das análises. Os dados foram distribuídos mensalmente por ano, por estado e por princípio ativo. Calculou-se a média de consumo e o desvio padrão, com auxílio de planilha eletrônica de dados. Em situações em que o desvio padrão era superior a 2 vezes a média, os dados foram desconsiderados. Os dados discrepantes foram substituídos pela média de consumo de dois meses anteriores e dois meses posteriores ao dado discrepante.

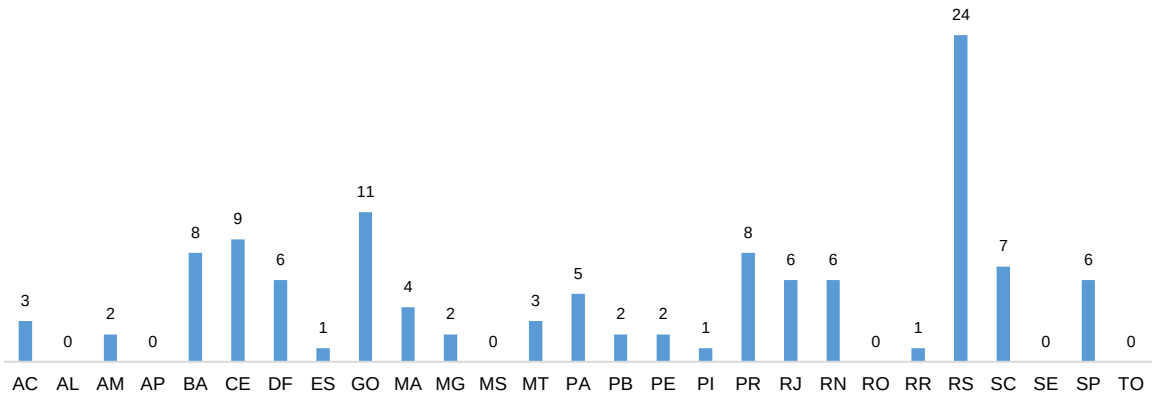
4.6 Princípios ativos e associações

Os antibióticos com associações em dose fixa, como, amoxicilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam, sulfametoxazol/trimetoprima – foram agrupados com amoxicilina, piperacilina e sulfametoxazol, respectivamente, pois clavulanato, tazobactam e trimetoprima não são comercializados como monofármacos; eis que são coadjuvantes terapêuticos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 3 mostra os estados brasileiros em que houve o maior número de lançamentos inconsistentes.

Figura 3 - Distribuição de lançamentos inconsistentes de vendas de antibióticos no SNGPC (2014-2018)



Nota: Acre - AC; Alagoas - AL; Amapá - AP; Amazonas - AM; Bahia - BA; Ceará - CE; Distrito Federal - DF; Espírito Santo - ES; Goiás - GO; Maranhão - MA; Mato Grosso - MT; Mato Grosso do Sul - MS; Minas Gerais - MG; Pará - PA; Paraíba - PB; Paraná - PR; Pernambuco - PE; Piauí - PI; Rio de Janeiro - RJ; Rio Grande do Norte - RN; Rio Grande do Sul - RS; Rondônia - RO; Roraima - RR; Santa Catarina - SC; São Paulo - SP; Sergipe - SE; Tocantins - TO.
Fonte: Elaboração própria.

O estado do Rio Grande do Sul destaca-se pelo maior número de lançamentos inconsistentes, com 24 lançamentos durante o período estudado. Embora poucos em número de lançamentos, as discrepâncias encontradas foram de grande magnitude. Isso certamente poderia impactar qualquer estudo ou política pública de saúde que se baseasse nesses dados.

A falta de um sistema de autocontrole no SNGPC fica patente. Determinada cidade ou estado que vende regularmente 700 unidades de determinado medicamento, não pode passar a vender mais de 800 mil em um único mês específico.

Um sistema de verificação simples poderia ser incorporado ao SNGPC para que, ao detectar o lançamento de quantidades, por exemplo, 3 vezes maiores do que a média dos últimos 6 meses, o sistema emitisse um alerta de confirmação à pessoa que está lançando o dado. Esse mesmo alerta, poderia

ser encaminhado às Secretarias Estadual e Municipal de Saúde, correspondentes, para que se pudesse avaliar a consistência do dado lançado.

A implementação desse sistema de controle de vendas de antibióticos, com retenção de receita e informação via SNGPC - foi um importante passo para se combater o uso indiscriminado de antimicrobianos no país, porém há necessidade de que os dados e os lançamentos sejam confiáveis, pois esses devem refletir o real consumo de substâncias controladas na comunidade. Também seria importante, que esse sistema contemplasse a produção da indústria e toda cadeia de distribuição de antibióticos, para que se evitasse possíveis desvios de escrituração e favorecimento de vendas irregulares.

Nos Estados Unidos, informações de vendas de antibióticos, de forma semelhante ao SNGPC, podem ser obtidas através do banco de dados do Sistema de Análise de dados Integrado Multinacional (IQVIA) - uma empresa que identifica as vendas de antibióticos. Esse banco de dados comercial acompanha as vendas de produtos farmacêuticos utilizando auditorias nacionais de vendas em indústrias e distribuidores, monitorando canais de varejo e não varejo (COOK, 2006).

A empresa IQVIA realiza a padronização dos dados para que possam ser comparados e sejam representativos dentro da nação, permitindo a comparabilidade entre os mercados (SIMMONS *et al.*, 2021). A padronização dos dados do SNGPC, ajudaria na interpretação dos resultados, evitando equívocos, como detectado no presente estudo.

5.1 Perfil do uso de antibióticos no Brasil (2014-2018)

Pode-se observar, na Tabela 2, o perfil da venda de antibióticos registrados no SNGPC durante o período estudado (2014-2018). Entre as 427.220.087 unidades comerciais de antibióticos encontradas no período, destaca-se a venda de amoxicilina (penicilina), cefalexina (cefalosporina) e azitromicina (macrolídeo), que representam mais da metade (52%) de todos os antibióticos comercializados. Importante destacar que esses três medicamentos, com exceção da cefalexina, têm uso diretamente indicado nas infecções respiratórias altas (LEUNG; WONG; HON, 2018).

Tabela 2 - Antibióticos vendidos no Brasil e registrados no SNGPC entre os anos de 2014-2018

Fármaco	Unidades comerciais vendidas	Participação no mercado (%)	Acumulado
AMOXICILINA	106.825.521	25,01	25,01
CEFALEXINA	63.187.398	14,79	39,80
AZITROMICINA	53.801.812	12,60	52,40
CIPROFLOXACINO	41.432.981	9,70	62,09
LEVOFLOXACINO	20.203.339	4,73	66,82
METRONIDAZOL	16.614.031	3,89	70,71
GENTAMICINA	13.202.631	3,09	73,80
SULFAMETOXAZOL	12.993.140	3,04	76,85
CEFTRIAXONA	10.595.623	2,48	79,33
TOBRAMICINA	10.182.525	2,38	81,71
POLIMIXINA B	9.139.973	2,14	83,85
NORFLOXACINO	7.307.856	1,71	85,56
CLORANFENICOL	7.187.605	1,68	87,24
MOXIFLOXACINO	7.075.218	1,66	88,90
CLARITROMICINA	6.898.470	1,61	90,51
CEFADROXIL	6.422.406	1,50	92,02
CLINDAMICINA	5.721.593	1,34	93,36
DOXICICLINA	4.168.825	0,98	94,33
TETRACICLINA	3.997.731	0,94	95,27
BENZILPENICILINA BENZATINA	3.788.000	0,89	96,16
CEFACLOR	3.564.506	0,83	96,99
GATIFLOXACINO	3.382.795	0,79	97,78
CEFUROXIMA	3.274.567	0,77	98,55
AMPICILINA	1.987.574	0,47	99,01
ERITROMICINA	912.618	0,21	99,23
LINCOMICINA	911.459	0,21	99,44
OXITETRACICLINA	718.546	0,17	99,61
OFLOXACINO	667.204	0,16	99,77
RIFAMPICINA	308.686	0,07	99,84
FENOXIMETILPENICILINA	293.584	0,07	99,91
MINOCICLINA	168.034	0,04	99,95
TIANFENICOL	123.663	0,03	99,98
GEMIFLOXACINO	104.673	0,02	100,00
AMICACINA	31.077	0,01	100,00
CEFALOTINA	3.780	<0,01	100,00
BENZILPENICILINA	3.766	<0,01	100,00
BENZILPENICILINA PROCAÍNA	3.474	<0,01	100,00
CEFEPIMA	3.095	<0,01	100,00
OXACILINA	2.476	<0,01	100,00
LINEZOLIDA	1.838	<0,01	100,00
MEROPENÉM	1.596	<0,01	100,00
CEFTAZIDIMA	1.534	<0,01	100,00
TEICOPLANINA	1.505	<0,01	100,00
PIPERACILINA	507	<0,01	100,00
CEFAZOLINA	399	<0,01	100,00
CEFOXITINA	223	<0,01	100,00
AZTREONAM	125	<0,01	100,00
ROXITROMICINA	57	<0,01	100,00
TIGECICLINA	28	<0,01	100,00
CEFOTAXIMA	20	<0,01	100,00

Fonte: Elaboração própria.

Em um estudo realizado em uma comunidade rural no Vietnã, as penicilinas de maior espectro (amoxicilina e ampicilina) e cefalosporinas de

primeira geração (cefalexina) foram os mais vendidos, representando quase 60% do uso total de antimicrobiano (CHUC; HOA; HOA; NGUYEN *et al.*, 2014). Da mesma forma, e ainda no mesmo país (Vietnã), também envolvendo comunidades rurais, a amoxicilina correspondeu a 27% das vendas e a cefalexina 20%, números bastante semelhantes aos encontrados no presente estudo (CHUC *et al.*, 2014; NGUYEN *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos, um estudo de coorte envolvendo antibióticos utilizados em prescrições ambulatoriais, encontrou dentre os cinco ativos mais prescritos, em ordem decrescente, a azitromicina (443/1.000 usuários), amoxicilina (433/1.000 usuários), amoxicilina/clavulanato (242/1.000 usuários), cefalexina (186/1.000 usuários) e ciprofloxacino (173/1.000 usuários) (DURKIN *et al.*, 2018).

Não é somente no presente estudo que a amoxicilina se destaca como líder de vendas. As razões que levam a amoxicilina a ser o antibiótico mais prescrito para infecções de vias aéreas superiores, reside em sua segurança, comodidade posológica e amplo espectro de atividade, podendo ainda estar associada a inibidores de beta-lactamase, o que aumentaria ainda mais seu escopo de atividade (SALVO *et al.*, 2009).

A amoxicilina é recomendada como terapia de primeira linha para infecções pediátricas comuns, incluindo otite média, sinusite, faringite estreptocócica e pneumonia (AKHAVAN; KHANNA; VIJHANI, 2020). Outro atrativo é que a amoxicilina é encontrada em várias formulações (próprias para crianças), como grânulos, comprimidos dispersíveis e suspensões ou xaropes (LI *et al.*, 2020).

Embora esses antibióticos sejam recomendados pela OMS para os tratamentos de primeira linha para infecções respiratórias comuns adquiridas na comunidade, deve-se considerar que a indicação deverá ocorrer somente se houver alta suspeita de envolvimento bacteriano (LEEKHA; TERRELL; EDSON, 2011; WHO, 2017b).

O fato da cefalexina ocupar o segundo lugar no consumo brasileiro, pode ser atribuído à versatilidade no tratamento de diversas infecções bacterianas. As razões incluem: amplo espectro, segurança, em especial durante a gestação e excelente perfil farmacocinético (grande penetração tecidual) (LV *et al.*, 2021).

A azitromicina, embora seja o terceiro princípio ativo mais utilizado, no atual estudo, seu percentual de utilização (12,59%) representou cerca de metade do uso de amoxicilina. Um estudo realizado nos Estados Unidos em 2013 (envolvendo crianças) encontrou uma taxa de utilização de azitromicina de 14,5% (FLEMING-DUTRA *et al.*, 2018). Esse macrolídeo tem espectro orientado principalmente aos Gram-positivos e tem indicações de primeira linha mais limitadas para infecções pediátricas, como pneumonia atípica (BRADLEY *et al.*, 2011), e coqueluche (TIWARI; MURPHY; MORAN, 2005). Usar inadequadamente a azitromicina inclui prescrevê-la quando não seja necessário o uso de antibiótico e indicá-la quando outro fármaco seria uma alternativa mais adequada (FLEMING-DUTRA *et al.*, 2018).

No Brasil, os macrolídeos são alternativa para o tratamento de pessoas alérgicas à penicilina, em determinadas situações: infecções do trato respiratório por estreptococos do grupo A, pneumonia por *S. pneumoniae*, profilaxia de endocardite (após procedimento odontológico), infecções epidermicas (*Streptococcus pyogenes*), prevenção de febre reumática (faringite estreptocócica), e ainda como alternativa para o tratamento da sífilis. São opções na abordagem terapêutica de pneumonias por bactérias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophila, Chlamydia spp*.). A azitromicina pode ser utilizada para a terapia ou profilaxia de infecções por *Mycobacterium avium-intracellurae, H. pylori, Cryptosporidium parvum, Bartonella henselae*, doença de Lyme e *T. gondii* e apresenta atividade esquizonticida contra o *Plasmodium spp*, podendo ser considerada como profilaxia de *Plasmodium falciparum* resistente à cloroquina (BRASIL, 2007a).

Um achado importante, mostrado na Tabela 2, que desperta a atenção, compreende a venda, no comércio varejista, de antibióticos de uso restrito hospitalar, como pode-se notar pela presença do carbapenêmico meropenem e também a piperacilina. O uso de antibióticos de amplo espectro e de uso hospitalar na comunidade, apontam mais uma vez para a falta de critérios de uso desses medicamentos no Brasil. Todavia, uma possibilidade para esses medicamentos estarem sendo comercializados em farmácias e drogarias, seria a venda direcionada para hospitais, como ocorre em determinadas instituições públicas que não conseguem a aquisição por processos de licitação convencional e recorrem para a modalidade de aquisição emergencial, e muitas

vezes o fornecedor acaba sendo um estabelecimento de comércio varejista (farmácias ou drogarias). Na iniciativa privada isso também pode acontecer.

Sobre a piperacilina, uma penicilina de espectro estendido, os dados do presente estudo mostram que as vendas do antibiótico no comércio varejista de medicamentos foram em média de 100 unidades/ano no Brasil entre os anos de 2014 a 2018. A utilização de piperacilina/tazobactam é aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos EUA, somente para os casos de tratamento de pacientes com pneumonia adquirida em hospitais e pneumonia associada à ventilação mecânica (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 2005).

As penicilinas anti-pseudomonas, como a piperacilina/tazobactam, são alternativas para os seguintes tratamentos no Brasil: pneumonias de repetição em portadores de fibrose cística (Pseudomonas spp.), pneumonias causadas por bacilos Gram-negativos, em indivíduos institucionalizados (idosos, alcoólatras ou desnutridos), pneumonia correlacionada à assistência à saúde (BRASIL, 2007a).

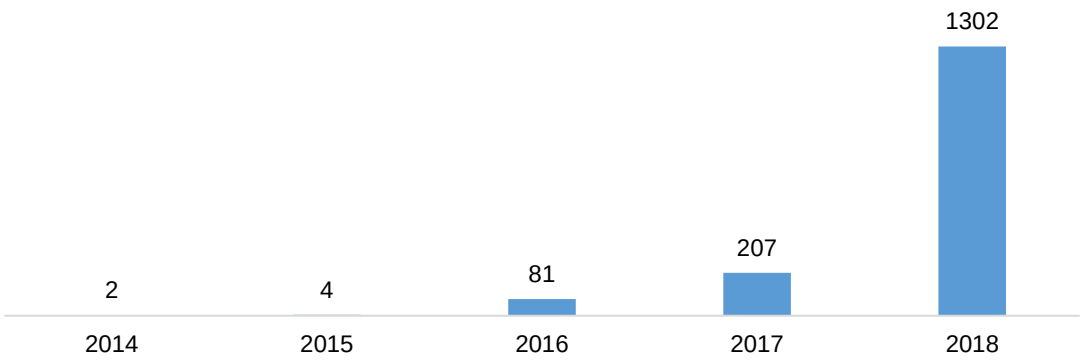
Priorizar a utilização racional de antibióticos é um desafio mundial. Preocupada com essa questão, a OMS introduziu a classificação de antibióticos como: Acesso, Vigilância e Reserva (AWaRe), como integrante da Lista de Medicamentos Essenciais de 2017. Os fármacos do grupo de Acesso são definidos como prioritários e indicados como opções de primeira e segunda escolha para infecções comuns que devem estar disponíveis e acessíveis no mundo todo. O grupo “Watch” (vigilância) contém antibióticos de amplo espectro com maior potencial de resistência e são direcionados para um número restrito e limitado de infecções. Já o grupo “Reserve” (reserva) inclui os agentes para infecções multirresistentes que devem ser tratadas como alternativas de último recurso em pacientes e locais estritamente específicos (WHO, 2019).

É importante destacar que os antibióticos do grupo de acesso são: amicacina, amoxicilina, amoxicilina + ácido clavulânico, ampicilina, benzilpenicilina benzatina, cefalexina, cefazolina, cloranfenicol, clindamicina, cloxacilina, doxiciclina, gentamicina, metronidazol, nitrofurantoína, fenoximetilpenicilina, benzilpenicilina procaína, espectinomicina e sulfametoxazol + trimetoprima (WHO, 2019).

Considerando-se os antibióticos da Tabela 2, conforme a classificação “AWaRe” temos no grupo Acesso: amoxicilina (25,00%), cefalexina (14,79%),

metronidazol (3,89%), gentamicina (3,09%), sulfametoxazol (3,04%), cloranfenicol (1,68%), clindamicina (1,34%), doxiciclina (0,98%), benzilpenicilina benzatina (0,89%), ampicilina (0,47%), fenoximetilpenicilina potássica (0,07%) – somando-se esses antibióticos temos 55,25% de participação do grupo Acesso no mercado brasileiro no período estudado. Esse resultado, através da indicação racional de antimicrobianos poderá ser melhorado em pouco tempo. Para diminuir o uso de antibióticos dos grupos “Watch” e “Reserve”, o Décimo Terceiro Programa Geral de Trabalho da OMS 2019–2023, estipulou como meta a ser alcançada até 2023, que pelo menos 60% do uso nacional de antibióticos deverá limitar-se ao grupo Acesso (SHARLAND *et al.*, 2019).

Figura 4 - Vendas (em unidades comerciais) de meropenem no comércio varejista brasileiro (2014-2018)



Fonte: Elaboração própria.

Na Figura 4 destaca-se a venda do carbapenêmico meropenem no comércio varejista brasileiro, passando de duas unidades em 2014 para mil trezentas e duas unidades em 2018. Frise-se que o meropenem se destina ao uso exclusivo endovenoso, normalmente conduzido no ambiente hospitalar, pois trata-se de antibiótico de amplo espectro de uso reservado para microrganismos resistentes a outros tratamentos (PASCALE *et al.*, 2019). Os antibióticos de reserva funcionam como a última opção quando todos os outros agentes antimicrobianos se mostram ineficazes. O uso inadequado trabalha como função selecionadora de microrganismos resistentes, tal qual o fenômeno Darwiniano, selecionando exemplares cada vez mais adaptados aos antibióticos com mais dificuldade de tratamento (FODOR *et al.*, 2020).

Nos países em desenvolvimento, essas ocorrências são ainda piores, por exemplo, em 2012, cerca de 19.400 e 56.500 neonatos na Nigéria e na Índia, respectivamente, morreram por infecções graves correlacionadas a patógenos resistentes a antibióticos utilizados sem nenhum tipo de controle naqueles países (WHO, 2017a).

5.2 Penicilinas

A classe de antibióticos mais vendida no período estudado foi a classe das penicilinas, correspondendo a pouco mais que ¼ de todas as vendas, seguida pelas cefalosporinas, quinolonas e macrolídeos, conforme demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Classes de antibióticos vendidas e registradas no SNGPC no Brasil entre os anos de 2014-2018

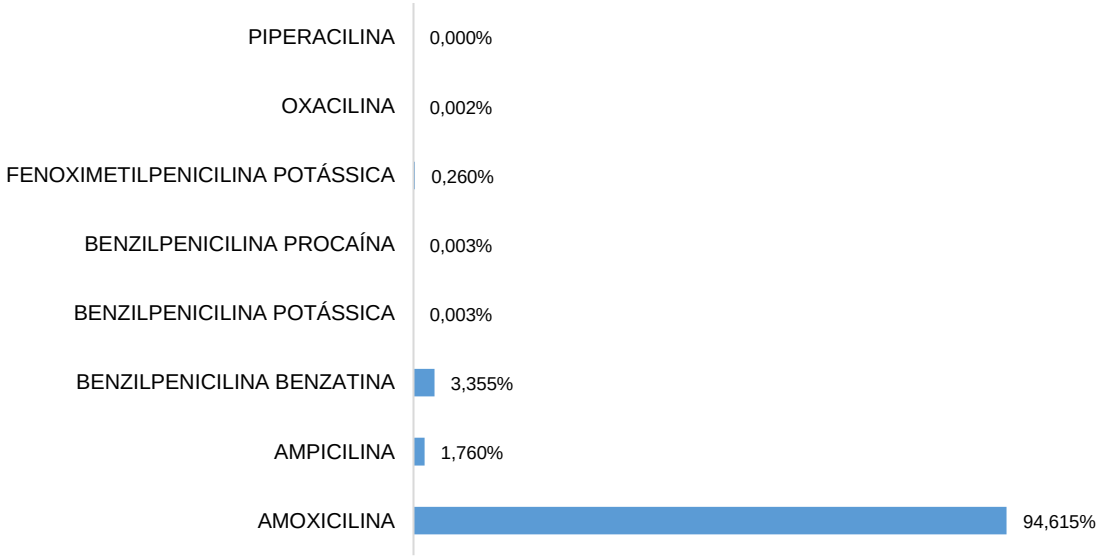
CLASSES DE ANTIBIÓTICOS	Unidades Comerciais vendidas	Percentual
PENICILINAS	112.904.902	26,43
CEFALOSPORINAS	87.053.551	20,38
QUINOLONAS	80.151.770	18,76
MACROLÍDEOS	61.612.957	14,42
AMINOGLICOSÍDEOS	23.438.529	5,49
METRONIDAZOL	16.614.031	3,89
SULFAS	12.993.140	3,04
POLIMIXINAS	9.139.973	2,14
TETRACICLINAS	9.053.164	2,12
ANFENICÓIS	7.311.268	1,71
LINCOSAMINAS	6.633.052	1,55
RIFAMICINAS	308.686	0,07
LINEZOLIDA	1.838	<0,01
CARBAPENÊMICOS	1.596	<0,01
GLICOPEPTÍDEOS	1.505	<0,01
AZTREONAM	125	<0,01

Fonte: Elaboração própria.

A partir da descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1929, os antibióticos β-lactâmicos permaneceram como as classes de antimicrobianos de maior sucesso clínico, sendo a classe de fármacos antibacterianos mais utilizada em doenças infecciosas. De modo geral, são bem tolerados e

demonstram alta eficiência na contenção de bactérias resistentes. Contudo, efeitos adversos, como alergias ou reações de hipersensibilidade retardada, podem ocorrer com alguma frequência. Tanto naturais ou semissintéticas, as penicilinas são os antibióticos mais direcionados ao tratamento de processos infecciosos causados por bactérias em todo o planeta, sendo adequados inclusive em prescrições pediátricas e em períodos gestacionais (BUSH; BRADFORD, 2016).

Figura 5 - Distribuição da venda (%) das penicilinas no comércio varejista brasileiro (2014-2018)



Fonte: Elaboração própria.

Atualmente, a classe das penicilinas ainda é uma das classes mais prescritas em clínica. No presente estudo, as penicilinas representaram mais de ¼ de todos os antibióticos prescritos. Dentre as penicilinas destaca-se a amoxicilina, responsável por quase 95% de todas as vendas (Figura 5). É importante ressaltar que os dados referentes à amoxicilina compreenderam seu uso isolado ou em associação aos inibidores de beta-lactamases.

De modo geral, todas as penicilinas compartilham o mesmo anel beta-lactâmico central e estruturas em anel de tiazolidina, mas diferem em suas cadeias laterais (ABRAMS; BEN-SHOSHAN, 2019; BLUMENTHAL *et al.*, 2019; KLERIS *et al.*, 2019).

Incluídos na família das penicilinas estão a penicilina G, penicilina V, penicilina procaína, penicilina benzatina, bem como cerca de outros 15

compostos relacionados com efeitos microbiológicos mais amplos. Os efeitos de hipersensibilidade do tipo 1 e 4 medeiam as alergias mais frequentes à penicilina. Reações alérgicas graves à penicilina são do tipo 1 e mediadas por imunoglobulina E (IgE). Os fatores de risco para eventos mediados por IgE incluem administração parenteral de altas doses e dosagem redundante ou frequente de penicilinas; as reações mais graves são notadas entre as idades de 20 a 49 anos (MARCHITTO; PETRONE; GRADON, 2019; TAREMI *et al.*, 2019). Uma alergia à penicilina é mais frequentemente relatada do que uma alergia a qualquer outra classe de medicamentos (SOUSA-PINTO; FONSECA; GOMES, 2017).

Em um estudo do consumo ambulatorial de antibióticos na Europa, em todos os 25 países europeus, as penicilinas foram os antimicrobianos ambulatoriais mais prescritos e aumentaram ainda mais sua posição de liderança entre 1997 e 2003. As taxas de consumo das penicilinas variaram de 31% (Finlândia) a 63% (Dinamarca) do uso total de antibióticos prescritos em ambulatórios (FERECH *et al.*, 2006). Na Espanha, um estudo transversal, mostrou que as penicilinas foram prescritas principalmente no tratamento de infecções do trato respiratório superior, infecções de pele e tecidos moles, infecções e profilaxias do trato urinário (FERNÁNDEZ-URRUSUNO *et al.*, 2021). Uma pesquisa retrospectiva em Massachusetts abordando a prescrição de antibióticos, revelou que a classe de antimicrobianos mais prescrita é a penicilina (21,6%), seguida dos macrolídeos 17,7% e quinolonas 7,1% (KLEVENS *et al.*, 2019).

No presente estudo, a amoxicilina foi a penicilina majoritariamente prescrita, 94,61%. A amoxicilina é um antibiótico beta-lactâmico, que atua ligando-se às proteínas de ligação à penicilina que inibe um processo denominado transpeptidação, levando à ativação de enzimas autolíticas na parede celular do microrganismo. Trata-se de antibiótico bactericida de amplo espectro de atividade, revestido de muita segurança e experiência clínica de uso (AKHAVAN; KHANNA; VIJHANI, 2020). A administração de amoxicilina também pode ser combinada com um inibidor de beta-lactamase, como exemplos, o ácido clavulânico e o sulbactam (WEBER; TOLKOFF-RUBIN; RUBIN, 1984).

Existe uma concordância geral entre as diferentes diretrizes internacionais de que a amoxicilina administrada por via oral e a ampicilina

(injetável) são as primeiras opções para tratamento de pacientes hospitalizados com pneumonia adquirida na comunidade nos menores de 5 anos de idade (NASCIMENTO-CARVALHO, 2020).

Utilizando um banco de dados de utilização de medicamentos na Lombardia (Itália), conduziu-se um estudo que mostrou que a amoxicilina é, de longe, o antibiótico mais frequentemente indicado para crianças em comparação com a amoxicilina-clavulanato, azitromicina, claritromicina e cefuroxima (CLAVENNA; SEQUI; BONATI, 2010). Outro estudo, realizado na Síria, correlacionado com a dispensação de antibióticos no ambiente ambulatorial entre 2018-2019, amoxicilina-ácido clavulânico foi o antibiótico mais distribuído (28,62%), seguido pela claritromicina (21,87%) e cefixima (13,05%) (ALJADEEAH; WIRTZ; NAGEL, 2020; ŠAHMAN-ZAIMOVIĆ *et al.*, 2017).

Conforme dados epidemiológicos, as diretrizes internacionais admitem que a amoxicilina é o antibiótico de escolha por sua eficácia, segurança, baixo custo, alta palatabilidade e espectro antimicrobiano, com excelente desempenho para infecções do trato respiratório (OVNAT TAMIR *et al.*, 2017; RYBAK *et al.*, 2018).

Entre as formas injetáveis de penicilinas, a benzilpenicilina-benzatina apresentou a taxa de consumo de 3,35%. A penicilina apresenta várias formulações, sendo a benzilpenicilina-benzatina, também conhecida como penicilina G benzatina (dnalps), considerada um medicamento essencial pela Organização Mundial da Saúde, na forma injetável intramuscular com meia-vida ampliada, de modo que apenas uma única dose seja necessária para a profilaxia primária, como por exemplo na febre reumática, contrastada com um curso de 10 dias de cápsulas orais ingeridas duas vezes ao dia; e uma dose unitária mensal é suficiente para prevenção secundária (STOLLERMAN; RUSOFF; HIRSCHFELD, 1955).

Esse primórdio antibiótico, é a opção de primeira linha para o tratamento da sífilis e o único recomendado para a sífilis durante a gestação (WORKOWSKI, 2015); tem sido grandemente utilizado pelos militares dos EUA - desde meados da década de 1950 - para profilaxia de surtos de estreptococos do grupo A, em centros de treinamento básico (BERNSTEIN *et al.*, 1954).

Apesar dos dados de eventos indesejáveis em grande escala não estarem disponíveis para a benzilpenicilina-benzatina, especialmente, a injeção intramuscular de penicilina apresenta maior risco de administração inadequada. A incorreta injeção foi associada com relatos de casos pediátricos da síndrome da cauda equina incompleta (MEYER; GORDON; ROBIN, 1981) e mielite transversa (WEIR; FEARNOW, 1983). Depois da administração intramuscular de BPG, a combinação cristalina de penicilina G e benzatina (na proporção molar de 2:1) é vagarosamente absorvida e resulta em concentrações plasmáticas ampliadas de penicilina G (HAND *et al.*, 2019).

No período entre 2014 a 2017 - o Brasil viveu a escassez de penicilina G benzatina (BPG), procaína e formulações cristalinas, os principais antimicrobianos para o tratamento da sífilis que integram o componente básico da assistência farmacêutica no Sistema Único de Saúde (SUS). O medicamento era raro no varejo farmacêutico e os estoques diminutos encontrados no SUS - destinavam-se quase que exclusivamente ao tratamento da sífilis, em especial, gestacional e congênita (CARDOSO *et al.*, 2017).

Diante da escassez de benzilpenicilina-benzatina, após os atrasos na produção pela Pfizer, a única produtora do antibiótico no momento da crise, mesmo quando o fornecimento era adequado, vários problemas afetaram a manutenção do produto no mercado (WEBBER *et al.*, 2019). O estímulo comercial diminuído para as empresas farmacêuticas fabricarem BPG - também colaborou com os atrasos na entrega e ausência de estoque (GUIMARAES, 2017).

Como a BPG não possui patente, ela é comercializada por alguns centavos cada dose, mas, por tratar-se de um medicamento injetável estéril, é onerosa sua fabricação. Diante disso, diversos fabricantes de ativos farmacêuticos, que fazem a produção de BPG e produtores de dose final, que formulam, embalam e rotulam o medicamento final, também cessaram a comercialização, por conta dessa inviabilidade econômica, o que elevou dramaticamente o risco de falta de estoque da benzilpenicilina-benzatina (NURSE-FINDLAY *et al.*, 2017). Na última década, pelo menos cinco empresas deixaram o mercado mundial de penicilina em busca de medicamentos mais vantajosos, do ponto de vista econômico (PAN AMERICAN HEALTH, 2017). O pequeno percentual de penicilina injetável, encontrado no varejo brasileiro no

presente estudo, pode ser reflexo da crise que envolveu a produção de BPG – que coincide com período da coleta de dados (2014-2018).

Um fator desencorajante para o uso da Penicilina G benzatina intramuscular (IM) é a relação à dor aguda no local da injeção, que às vezes pode ser de intensidade severa, sendo que algumas diretrizes de tratamento aconselham a administração do fármaco diluído com anestésicos locais (KINGSTON *et al.*, 2016). O uso de BPG diluído com um anestésico local diminui substancialmente a intensidade da dor imediatamente após a administração intramuscular (ESTRADA *et al.*, 2019). Para transpor o obstáculo da dor atribuída à forma parenteral, pode-se substituir a BPG pela penicilina V – a qual é administrada por via oral, sendo inclusive utilizada em alguns países do norte europeu, para tratamento de pneumonia, pois a resistência dos pneumococos a esse antimicrobiano é reduzida (SPINDLER *et al.*, 2012).

A ampicilina também foi uma penicilina que teve um índice bem pequeno nesse estudo (1,76%). A ampicilina é aprovada pelo FDA para a terapêutica de infecções causadas por patógenos que acometem o trato respiratório, além da possibilidade de administração parenteral, também é resistente ao ácido, podendo ser administrada por via oral (BIGGS; KUCERS, 1986; KAUSHIK *et al.*, 2014).

Um fator que pode ser correlacionado ao pouco interesse em prescrever a ampicilina, quando comparado à amoxicilina, é o esquema posológico, pois o intervalo de doses varia entre 3 a 4 tomadas por dia, podendo chegar a 6 administrações (PEECHAKARA; BASIT; GUPTA, 2021). Nesse contexto a amoxicilina se torna mais atrativa, em razão da posologia ser de 2 a 3 vezes ao dia. Deve-se considerar ainda a interferência dos alimentos que a ampicilina sofre, sendo recomendado sua administração uma ou duas horas após a ingestão de alimentos, para evitar a diminuição da biodisponibilidade na presença dos nutrientes (DA SILVA *et al.*, 2020), fator que deve ser considerado no ato da indicação.

5.3 Cefalosporinas

As cefalosporinas fazem parte de outra categoria de β-lactâmicos isolados de *Acremonium chrysogenum*. São conhecidas cinco gerações de

cefalosporinas e cada uma é administrada em um contexto clínico específico. A estrutura básica das cefalosporinas é o ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA). Mudanças químicas na posição 7 do núcleo β-lactâmico causam as propriedades farmacológicas das cefalosporinas e ajudam na sua estratificação. Com perfil muito semelhante às penicilinas, são utilizadas quase sempre no mesmo contexto (BRUNTON; HILAL-DANDAN; KNOLLMANN, 2018).

As cefalosporinas são antibióticos beta-lactâmicos agrupados em cinco gerações, baseadas em seu espectro de cobertura contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. As cefalosporinas de primeira geração são efetivas contra a maioria dos cocos Gram-positivos e também contra Gram-negativos. Os representantes da segunda geração são eficazes contra *Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* e *Bacteroides spp.* As cefalosporinas de terceira geração têm menor cobertura contra a maioria dos organismos Gram-positivos, mas aumentam a eficácia contra Gram-negativos como *Enterobacteriaceae, Neisseria spp.* e *H. influenza*. Nas representantes da quarta geração a ação é semelhante às cefalosporinas da geração anterior, mas com cobertura adicional contra bactérias Gram-negativas com resistência antimicrobiana à beta-lactamase. Em relação à quinta geração têm eficácia contra estafilococos resistentes à meticilina e pneumococos resistentes à penicilina (BUI; PREUSS, 2020).

Incluem-se no grupo das cefalosporinas de primeira geração: cefazolina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefadroxil e cefalexina; são frequentemente adotadas para uso contra infecções não complicadas da pele e dos tecidos moles, como celulite e abscessos, comumente causados por *estafilococos spp.* ou *estreptococos spp.* (BERGERON *et al.*, 1973).

As cefalosporinas de primeira geração são apropriadas no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* sensíveis à oxacilina e estreptococos; em infecções de pele, partes moles, faringite estreptocócica, infecções do trato urinário não complicadas (principalmente durante a gravidez) especialmente pela baixa toxicidade, espectro de ação, baixo custo e meia vida prolongada (ANVISA, 2007).

Na segunda geração de cefalosporinas, as indicações são parecidas com as indicações de primeira geração (osso, trato respiratório, trato

geniturinário, trato biliar, infecção da corrente sanguínea, otite média e profilaxia cirúrgica) (TARTAGLIONE; POLK, 1985).

As cefalosporinas de segunda geração, apresentam uma maior atividade contra *H. influenzae, Moraxella catarrhalis, Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae* e em determinadas situações aumento da atividade *in vitro* contra algumas enterobacteriaceae. No Brasil são disponíveis a cefoxitina (cefamicina), cefuroxima, cefuroxima axetil e cefaclor (ANVISA, 2007).

As cefalosporinas de terceira geração compreendem cefotaxima, ceftazidima, cefdinir, ceftriaxona, cefpodoxima e cefixima. Quando administrados por via endovenosa, a terceira geração pode transpor a barreira hematoencefálica e eliminar bactérias no fluido espinhal cerebral, especialmente a ceftriaxona e cefotaxima. A ceftriaxona é recomendada para tratar a meningites causadas por *H. influenza*, *Neisseria meningitidis* ou *Streptococcus pneumoniae* (KLEIN; CUNHA, 1995).

Nas cefalosporinas de quarta geração, encontramos a cefepima, que possui amplo espectro, podendo penetrar no líquido cefalorraquidiano. A cefepima possui um grupo adicional de amônio quaternário, que permite uma melhor penetração na membrana externa das bactérias Gram-negativas. A cefepima é preservada para infecções sistêmicas graves em pacientes com chance de apresentar organismos multirresistentes (OKAMOTO *et al.*, 1994).

No grupo das cefalosporinas de quinta geração está inclusa a ceftarolina, que também é um antimicrobiano de amplo espectro, podendo abranger organismos Gram-positivos e Gram-negativos suscetíveis. O que o diferencia em relação às outras cefalosporinas é que ele tem atividade contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). A ceftarolina também pode atingir *Listeria monocytogenes* e *Enterococcus faecalis*, porém não cobre *Pseudomonas aeruginosa* (ZHANEL *et al.*, 2009).

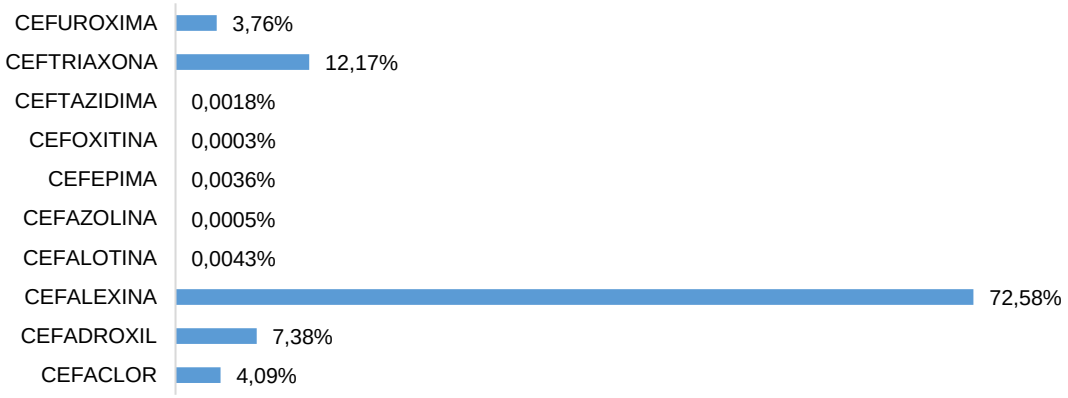
Normalmente as cefalosporinas têm baixa toxicidade e são muito seguras, comparadas às penicilinas. Entre as reações adversas mais comuns encontramos náuseas, vômitos, falta de apetite e dor abdominal. A reação colateral menos comum inclui reação de hipersensibilidade e é mais atribuída às cefalosporinas de primeira e segunda geração, sendo mais prevalente: erupção na pele, urticária e inchaço (DICKSON; SALAZAR, 2013; MORENO *et al.*, 2008).

Em 2003 as cefalosporinas de primeira geração representavam mais de 50% do uso total de cefalosporinas na Noruega, Finlândia, Reino Unido e Croácia (em especial a cefalexina) e na Suécia e Estônia (cefadroxil). As cefalosporinas de segunda geração, representavam a subclasse mais usada na Islândia, Eslováquia, Holanda, República Tcheca, Portugal, Polônia, Dinamarca, Israel, Luxemburgo, Bélgica, Hungria e Espanha (principalmente cefuroxima) e na Irlanda, Eslovênia, Alemanha e Grécia (cefaclor). As cefalosporinas de terceira geração representavam cerca de 50% do uso de cefalosporinas em 2003 na França (principalmente cefpodoxima), Itália e também na Áustria (especialmente cefixima). Na quarta geração, a mais usada na maioria dos países foi a cefepima (COENEN *et al.*, 2006).

No cenário brasileiro no período estudado, o uso de cefalosporinas correspondeu à 20,38% de todos os antibióticos prescritos. Nos últimos anos, o consumo de cefalosporinas elevou-se em países de baixa e média renda, enquanto diminuiu em países de maior renda (KLEIN *et al.*, 2018). Em um estudo de uso de antibióticos na Europa, as cefalosporinas variaram de 0,2% (Dinamarca) a 20% - onde as cefalosporinas de primeira geração foram extensamente prescritas, enquanto quase imperceptíveis na maioria dos países do sul da Europa (Grécia) (FERECH *et al.*, 2006).

No presente estudo, o consumo de cefalexina (primeira geração) no período avaliado, correspondeu a quase ¾ de todas as cefalosporinas prescritas no Brasil (72,58% das cefalosporinas comercializadas - Figura 6). Sua prevalência deve-se principalmente à grande experiência com o seu uso clínico, reconhecido até o hoje como um dos mais clássicos e antigos antimicrobianos, considerada segura em gestantes e crianças e utilizada em prática clínica a partir do ano de 1969. A cefalexina é prescrita 23 vezes mais do que a cefadroxila para todas as infecções nos Estados Unidos (CORSON; MYERS; DINGES, 2016).

Figura 6 - Distribuição das vendas (%) de cefalosporinas no comércio varejista brasileiro (2014-2018)



Fonte: Elaboração própria.

A segunda cefalosporina mais utilizada foi a ceftriaxona. As cefalosporinas de terceira geração, como a ceftriaxona, possuem amplo espectro e são rotineiramente prescritos em pediatria, embora não sejam indicações de primeira linha (WATTLES *et al.*, 2021). A ceftriaxona é uma molécula muito lipofílica com uma eliminação mista e uma meia-vida de eliminação longa, possibilitando apenas uma administração diária (YUK; NIGHTINGALE; QUINTILIANI, 1989). Na insuficiência hepática e renal concomitante ou insuficiência renal grave, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de ceftriaxona e ajustar a posologia, evitando-se situações de superdosagem (PIRES; FERNANDES, 2018). O uso de ceftriaxona ocorre tanto em hospitais quanto no ambiente comunitário, com alto consumo global (WHO, 2018).

Nas últimas décadas, o tratamento antimicrobiano parenteral em nível ambulatorial tem sido utilizado para diminuir o tempo de internação hospitalar (PALADINO; PORETZ, 2010) e associações médicas têm colocado esforços para estabelecer critérios seguros para esse procedimento e a ceftriaxona tem sido muito utilizada nesse contexto (OLIVEIRA *et al.*, 2017). Todavia, é necessário garantir o uso correto desse recurso, para evitar gastos desnecessários e riscos à saúde (STEFFENS *et al.*, 2019). O fato de poder ser administrada uma vez ao dia e, se necessário, por via subcutânea, o que é extremamente útil em pacientes idosos, tornando-o muito apreciado a terapêutica ambulatorial (FORESTIER *et al.*, 2015).

Ressalte-se, que o uso indevido de ceftriaxona contribui para a resistência a esse importante antibiótico e coloca em risco a segurança do paciente devido a eventos adversos associados a antibióticos e infecções que não sejam de sua abrangência (BAXTER; RAY; FIREMAN, 2008). Reservar o uso desses agentes para tratar infecções bacterianas graves e resistentes e minimizar o uso de antibióticos parenterais e de amplo espectro, são fundamentais para melhorar o tratamento de condições infecciosas e evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana (KING *et al.*, 2019a).

Nos cinco anos do estudo no Brasil, nos deparamos com um valor absoluto de 10.595.623 unidades de ceftriaxona e o valor relativo de 2,48% - Tabela 2. Deve-se ressaltar que a ceftriaxona é tido como um antibiótico com maior frequência de utilização em ambientes hospitalares e infecções mais invasivas (SENI *et al.*, 2020).

Um estudo observacional americano realizado em 2014, compreendendo 9.653.688 consultas ambulatoriais de adultos para Infecções respiratórias agudas, demonstrou o uso inapropriado de ceftriaxona, pois foram administradas em 3,5% destes pacientes atendidos. Isso se traduz em 338.394 exposições provavelmente desnecessárias nessa amostragem (KING *et al.*, 2019b).

Tanto a ceftriaxona, como outras cefalosporinas, devem ser usadas apenas como alternativa para preservar vidas contra infecções graves confirmadas e não deve ser indicada rotineiramente, devendo ser direcionada se a resistência aos antibióticos de primeira e segunda linha for confirmada (SONDA *et al.*, 2019).

No presente estudo, pode-se observar um consumo inferior a 10% de cefadroxila (7,38%). A cefadroxila é usada para tratar infecções do urinárias (HAUSMAN, 1980), infecções de pele e tecidos moles (BALLANTYNE, 1982), faringite (RANDOLPH, 1988) e sinusite (KAMINSZCZIK, 1986). Cefadroxila tem pequena ligação às proteínas plasmáticas (em torno de 20%) e boa biodisponibilidade oral, acima de 90% (GARCÍA-CARBONELL *et al.*, 1993).

O baixo consumo da cefadroxila (7%), comparada à outra cefalosporina de primeira geração, cefalexina (72%), deve-se ao fato da experiência associada ao uso do fármaco; eis que farmacocineticamente e em relação ao espectro de atividade e segurança, são fármacos muito semelhantes.

Os β-lactâmicos já salvaram incontáveis vidas e continuam sendo a espinha dorsal da terapia para grande parte das infecções causadas por bactérias, incluindo as causadas por patógenos do grupo ESKAPE (*Enterococus faecium, Staphylococus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa* e as várias espécies de *Enterobacter*), os quais resistem a um amplo grupo de fármacos antimicrobianos, entre eles os carbapenêmicos, que são reconhecidos como β-lactâmicos de "último recurso" (MULANI *et al.*, 2019).

5.4 Quinolonas

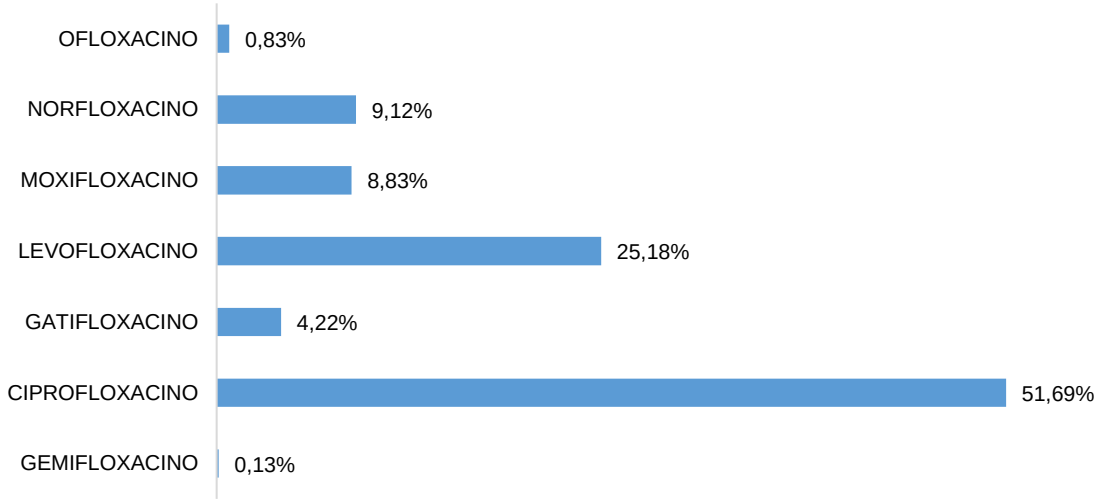
A terceira classe mais prescrita neste estudo, foi a classe das quinolonas, com cerca de quase 19% de todas as prescrições. É uma classe de antibióticos de amplo espectro que possui excelente biodisponibilidade oral e pode ser indicada para tratar uma grande variedade de infecções bacterianas. Seu manejo clínico é restrito, principalmente no ambiente ambulatorial, devido ao seu potencial para efeitos colaterais graves. Por questões de segurança, as quinolonas não são recomendadas como opções de primeira linha pela FDA, se houver outras opções de antibióticos disponíveis com inferior potencial para eventos indesejáveis graves. No momento, existem quatro gerações de quinolonas. As quinolonas aprovadas pela FDA para uso sistêmico são: moxifloxacino, ciprofloxacino, gemifloxacino, levofloxacino, delafloxacino e ofloxacino (MOGLE *et al.*, 2018).

No Brasil, encontramos indicações com destaque para as quinolonas: ácido nalidíxico (infecções do trato urinário inferior), as novas quinolonas: levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino (que se destacam em infecções do trato respiratório superior – inclusive em pneumonias mais atípicas), o ciprofloxacino e ofloxacino, ativos, inclusive, contra micobactérias (ANVISA, 2007).

As quinolonas representaram 18,76% de todos os antibióticos dispensados e registrados no SNGPC entre os anos de 2014 e 2018 no Brasil (Tabela 3). Na Figura 7 - pode-se observar que o ciprofloxacino corresponde a mais da metade de todas as quinolonas comercializadas, seguido pelo levofloxacino em torno de ¼ das vendas, os demais (moxifloxacino, norfloxacino,

ofloxacino e gemifloxacino) – juntos, totalizam o restante do percentual de dispensações.

Figura 7 - Distribuição das vendas (%) de quinolonas no comércio varejista brasileiro (2014-2018)



Fonte: Elaboração própria.

Em um estudo envolvendo o uso de antibióticos realizado nos Estados Unidos em 2009 - a classe de quinolonas foi responsável por 23,7% de todas as prescrições de antimicrobianos em todos os ambientes e apontou para a maior proporção dos custos tanto em regime ambulatorial como em cuidados de maior duração (SUDA *et al.*, 2013). Os dados do presente estudo são semelhantes aos de SUDA *et al.* (2013) e mostraram que as quinolonas representaram cerca de 19% das prescrições registradas no SNGPC.

O ciprofloxacino é uma fluoroquinolona aprovada pelo FDA para o tratamento de infecções do trato urinário, infecções sexualmente transmissíveis, infecções da pele, ossos e articulações, prostatite, febre tifoide, infecções gastrointestinais, infecções do trato respiratório inferior, antraz, peste e salmonelose (DAVIS; MARKHAM; BALFOUR, 1996). É prontamente absorvida, mas normalmente possui biodisponibilidade oral entre 70 a 80% (LEBEL, 1988).

Devido à versatilidade do ciprofloxacino, e excelentes atributos farmacocinéticos, aliado aos poucos efeitos indesejáveis, foram colocadas na prática clínica para o tratamento de múltiplas infecções bacterianas, incluindo infecções do trato respiratório superior e inferior , algumas infecções

dermatológicas, ossos, tecidos moles, e ainda foi utilizada em pneumonia adquirida na comunidade, por volta de trinta anos (VERDEROSA *et al.*, 2017).

Após pesquisa detalhada, diversos derivados de ciprofloxacino demonstraram grande potência *in vitro* e *in vivo* contra patógenos sensíveis, resistentes e multirresistentes às fluorquinolonas, apontando novos possíveis mecanismos de ação; existe a necessidade emergente de desenvolver novos antibióticos a partir do ciprofloxacino, principalmente para superar a resistência relacionada ao mesmo (ZHANG *et al.*, 2018).

Um estudo descritivo retrospectivo sobre o uso de quinolonas, entre 1991 a 2015 - foi conduzido no mercado farmacêutico dos Estados Unidos e observou-se que durante o período de 25 anos, principalmente devido ao aumento da utilização das quinolonas, cresceu a demanda para ciprofloxacino e levofloxacino, que representaram 80% de todas as prescrições dessa classe. Esse fato não é surpreendente porque tanto o ciprofloxacino quanto o levofloxacino são valorizados por seu amplo espectro de atividade e disponibilidade nas formas oral e intravenosa, além de seu custo ser menor, em relação a outros agentes como ofloxacino, gatifloxacino, gemifloxacino, norfloxacino e moxifloxacino (ALMALKI *et al.*, 2017).

Nos Estados Unidos, estima-se que 115 em cada 1.000 prescrições de antibióticos correspondem às fluoroquinolonas, sendo este o terceiro grupo de antimicrobianos mais prescrito na população adulta (HICKS *et al.*, 2015). Com o advento das novas gerações das fluoroquinolonas, com consequente alargamento de seu espectro de atividade, outras infecções passaram a ser alvo das fluoroquinolonas, como as infecções de tecidos moles, como pulmões (principalmente) e pele. Daí a alcunha de quinolonas respiratórias, representadas pelo levofloxacino e moxifloxacino (METLAY *et al.*, 2019).

Um estudo realizado na província de Zhejiang – na China, identificou que o tratamento de infecções urinárias com moxifloxacino é um uso inadequado comum, e os médicos devem ter cautela com o uso desse agente para esses fins, pois o fármaco atinge concentrações consideravelmente menores na urina do que outras fluoroquinolonas e não é aprovado para esta indicação (SONG; LI; ZHOU, 2014). Considerando-se que a prescrição *off-label* nem sempre possa ser evitada, os médicos somente devem usar medicamentos não aprovados, nos

casos em que as alternativas apropriadas não estejam disponíveis e haja conhecimento sobre segurança e eficácia (TANSARLI *et al.*, 2012).

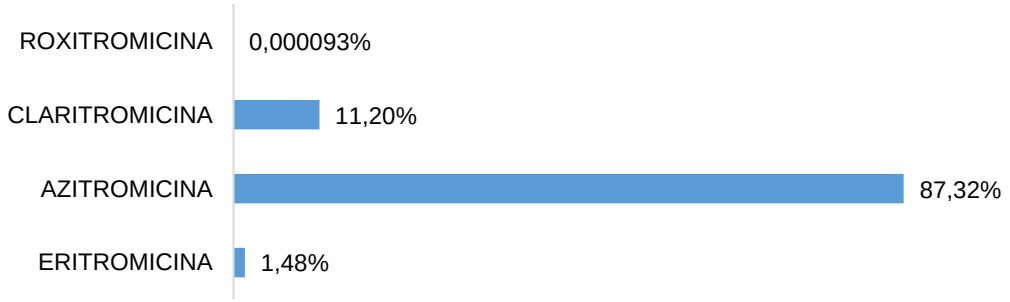
O gemifloxacino é visto como uma fluoroquinolona respiratória e seu perfil farmacocinético e farmacodinâmico favorece seu uso em situações de pneumonia adquirida na comunidade e bronquite infecciosa (ALBERTSON *et al.*, 2010; WISPELWEY; SCHAFER, 2010). No presente estudo o uso de gemifloxacino foi pequeno (0,13%), comparado às outras quinolonas. Uma das plausíveis explicações para a menor utilização de algumas quinolonas, como gatifloxacino, gemifloxacino e norfloxacino, é devido ao aumento dos efeitos adversos relatados, envolvendo esses medicamentos, além do custo, relativamente alto desses medicamentos (ERNST; ERNST; KLEPSER, 1997).

5.5 Macrolídeos

O grupo dos macrolídeos aproximaram-se de 15% das vendas no período estudado (Tabela 3), caracterizam-se por serem agentes bacteriostáticos amplamente utilizados na prática médica contra muitas espécies de microrganismos Gram-positivos e atípicos, frequentemente associados a infecções do trato respiratório. Possuem ainda efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios (ZAROGOULIDIS *et al.*, 2012).

Dentre os macrolídeos vendidos e registrados no SNGPC no período avaliado, a azitromicina correspondeu a 87% das vendas totais dos macrolídeos – Figura 8.

Figura 8 - Distribuição das vendas (%) de macrolídeos no comércio varejista brasileiro (2014-2018)



Fonte: Elaboração própria.

Nesse estudo, os macrolídeos representaram 14,42% dos antibióticos dispensados e registrados no SNGPC (Tabela 3). Dentro dessa classe de fármacos, a azitromicina destacou-se como o fármaco mais prescrito, responsável por cerca de 87% de todas as prescrições, de acordo com a Figura 8. A claritromicina representou 11,2% dos fármacos prescritos dentro da classe. Os macrolídeos são caracterizados pela presença de um anel lactona macrocíclico (MAZZEI *et al.*, 1993), possuem diversos benefícios no tratamento de infecções respiratórias devido aos seus efeitos complementares junto com a atividade antimicrobiana principal. Devido à alta penetração nos tecidos, propriedades anti-inflamatórias e ação no sistema imunológico, os macrolídeos ajudam a reduzir as respostas inflamatórias associadas ao quadro infecciosos (STEEL *et al.*, 2012). Macrolídeos corroboram para a redução da expressão de moléculas de adesão que podem ser úteis para minimizar a inflamação das vias aéreas (KANOH; RUBIN, 2010).

Em relação a efeitos não desejáveis, o efeito arrítmico dos macrolídeos merece destaque, pois acredita-se que possa induzir e potencializar eventos cardiovasculares e mortalidade em adultos de alto risco. Diversos estudos relataram uma correlação entre o uso de macrolídeos e cardiotoxicidade (ABO-SALEM et al., 2014; FOOD; DRUG, 2013; RAY et al., 2004).

A descoberta da azitromicina, caracterizada por um átomo de nitrogênio básico inserido no anel macrocíclico, significou uma evolução na era dos antibióticos macrolídeos, tornando-a um dos antibióticos mais vendidos no mundo É um dos antibióticos mais prescritos rotineiramente nos EUA, com uma estimativa de 44,9 milhões de solicitações dispensadas ambulatoriamente em 2016 (JELIĆ; ANTOLOVIĆ, 2016).

Um dos motivos da preferência pelo uso da azitromicina, é por ser um antibiótico que apresenta várias vantagens farmacocinéticas e farmacodinâmicas comparadas com outros agentes, como maior resistência à acidez gástrica, alto tempo de meia vida com consequente posologia em dose única diária, reduzida incidência de efeitos adversos, além da penetração e distribuição via fagócitos (TORTAMANO; ANTONIAZZI, 2007).

A diferença de vendas da azitromicina em relação à claritromicina foi muito grande no presente estudo, com cerca de 87% das vendas para a azitromicina, contra 11% para a claritromicina. Talvez essa diferença seja por

conta do tempo de tratamento que é diferente entre os dois antibióticos. Um ensaio clínico randomizado aberto, comparou a eficácia, segurança e tolerância da azitromicina e claritromicina no público pediátrico, com otite média aguda, e apontou que 100% do tratados com azitromicina e 95,7% das crianças tratadas com a claritromicina, apresentaram uma resposta clínica adequada, sem diferenças nos resultados de eficácia e segurança, porém a azitromicina teve um menor tempo de tratamento (3 dias) e a claritromicina (10 dias) – o que facilita sobremaneira a adesão do paciente (ARGUEDAS *et al.*, 1997).

Um fator que pode ser influenciador na menor porcentagem de vendas da claritromicina é o custo em relação à azitromicina. No Brasil em um tratamento por 10 dias utilizando-se claritromicina de 250mg – duas vezes ao dia, o custo do tratamento seria de R$ 106,22. Para tratar com azitromicina de 500mg por 5 dias, o valor gasto seria de R$ 30,61; em ambos os custos foram considerados valores de medicamentos genéricos. Essa variação de preços encontrada no cenário nacional também foi evidenciada no Canadá, onde um estudo revelou que a claritromicina teve o maior custo por tratamento comparado à azitromicina, o que pode influenciar na hora da prescrição, se o médico considerar a diferença de preços entre esses medicamentos, pois a eficácia do tratamento e os efeitos adversos são semelhantes entre os dois antibióticos (GLASS *et al.*, 2010).

Outra importante vantagem da azitromicina sobre a eritromicina diz respeito à sua toxicidade. Estudos mostram toxicidade cerca de 50% menor da azitromicina quando comparada à eritromicina; além disso, em todos os estudos de eficácia *in vivo* contra infecções sistêmicas em camundongos (por *S. aureus* , *S. typhimurium* , *S. pyogenes* e *S. pneumoniae*), a azitromicina foi considerada superior à eritromicina (BRIGHT *et al.*, 1988; ĐOKIĆ, 1988). Relativamente à sua estabilidade gástrica, estudos também demonstraram ser mais estável que a eritromicina, em meios ácidos, facilitando e aumentando sua absorção gástrica (FIESE; STEFFEN, 1990).

A azitromicina pode ser considerada um dos principais fármacos do final do século XX, sendo um excelente exemplo de química medicinal única, racional e abordagem clássica da relação estrutura-atividade para o desenvolvimento de novos fármacos. A azitromicina é uma história de sucesso na pesquisa de novos medicamentos (JELIĆ; MUTAK; LAZAREVSKI, 2013).

Considerando-se que a amoxicilina é um princípio ativo antimicrobiano predileto para o tratamento empírico inicial em pacientes ambulatoriais, os macrolídeos (claritromicina e azitromicina) são opção terapêutica empírica imediata para pacientes com hipersensibilidade às penicilinas (MAHASHUR, 2018; WOODHEAD *et al.*, 2011).

Neste estudo, observa-se que quase 90% das prescrições de macrolídeos são representadas pela azitromicina, em virtude de sua comodidade posológica, melhor espectro de atividade e menor toxicidade quando comparada aos outros representantes do grupo dos macrolídeos. Esse dado mostra claramente pequenas alterações em moléculas já existentes podem garantir melhores e mais seguras condições de tratamento.

5.6 Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos representaram apenas 5,5% de todos os antibióticos prescritos e dispensados via SNGPC no Brasil, no período estudado (Tabela 3). Seu uso clínico teve início na década de 1940 com a estreptomicina, buscando a lacuna das infecções por Gram-negativos e nas últimas décadas mantiveram excelente atividade clínica contra a maioria dos patógenos do trato urinário, incluindo *Enterobacteriaceae* resistentes a diversos agentes (SADER *et al.*, 2017). Como os aminoglicosídeos são depurados em sua forma ativa quase unicamente por via renal, eles se consagraram rapidamente como atrativas opções terapêuticas para o tratamento de infecções do trato urinário, porém, caíram em descrédito como antibióticos de primeira linha, devido à toxicidade (ototoxicidade e nefrotoxicidade) correlacionadas à administração por vários dias. Seu uso declinou cerca de do 40% entre os anos de 2002 e 2009 (ABABNEH *et al.*, 2012).

Todavia, com o aumento das taxas de resistência aos antibióticos em Gram-negativos e recente revigoramento do grupo dos aminoglicosídeos com o advento da plazomicina, os prescritores recentemente visualizaram os aminoglicosídeos com interesse restaurado no combate à infecções resistentes causadas por Gram-negativos (CONNOLLY *et al.*, 2018).

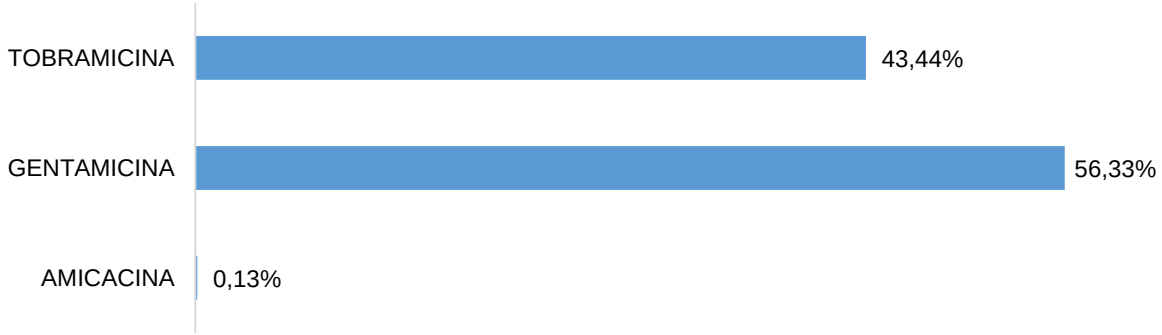
Uma das maiores preocupações ao indicar a terapia com aminoglicosídeos é referente aos efeitos adversos do medicamento, que incluem

nefrotoxicidade, perda auditiva, toxicidade vestibular e bloqueio neuromuscular (raro). Considerando-se o potencial para esses eventos, a nefrotoxicidade dificilmente ocorre com cursos curtos de aminoglicosídeos (< 3 dias), mesmo com doses elevadas, sendo quase sempre reversível (NICOLAU *et al.*, 1995).

Em uma revisão sistemática, 13 estudos que avaliaram o tratamento com aminoglicosídeos em dose única para infecções do trato urinário, foram observadas altas taxas de cura (87 a 100%), com a maioria dos participantes sem recorrência infecciosa em 30 dias, reforçando a viabilidade da terapia com dose única, como tratamento estratégico. Esses resultados incluíram pacientes adultos e pediátricos em ambientes nosocomiais e ambulatoriais (GOODLET; BENHALIMA; NAILOR, 2018).

Nos resultados encontrados nesse estudo, de todos os aminoglicosídeos prescritos, a gentamicina foi responsável por mais da metade das vendas (56,33%) conforme a Figura 10. A gentamicina é um aminoglicosídeo grandemente utilizado, por conta da sua eficácia, baixo custo e disponibilidade (ENGLISH *et al.*, 2004; JIANG; KARASAWA; STEYGER, 2017). No entanto, apresenta potencial de toxicidade, especialmente ototoxicidade e nefrotoxicidade (RIFF; JACKSON, 1971; SCHULTZE; WINTERS; KAUFFMAN, 1971), sendo que a ototoxicidade em adultos é irreversível, comprometendo os sistemas coclear e vestibular, mas é predominantemente vestibulotóxica (CRISTOBAL; OGHALAI, 2008; MCGLONE; CRANSWICK, 2008).

Figura 9 - Distribuição das vendas (%) de aminoglicosídeos no comércio varejista brasileiro (2014-2018)



Fonte: Elaboração própria.

Em uma revisão sistemática compreendendo 24.107 pacientes que receberam dose única de gentamicina, apenas 1,6% apresentaram elevações

transitórias da creatinina sérica, sem elevação da creatinina sérica reportado em estudos onde todos os indivíduos eram <75 anos de idade; nessa revisão sistemática, nenhum caso de ototoxicidade foi encontrado (HAYWARD *et al.*, 2018).

Em um estudo envolvendo o uso ambulatorial de antibióticos no distrito de South Backa, na Sérvia, de janeiro a março de 2008, o uso parenteral de antimicrobianos foi 5,68% - sendo os três grupos de antimicrobianos mais utilizados: aminoglicosídeos 81,04%, as penicilinas 11,11% e as cefalosporinas 7,84%. Os fármacos mais frequentemente utilizados foram a gentamicina (75%), procaína-benzilpenicilina (11%) e ceftriaxona (8%) (HORVAT *et al.*, 2018) - a expressiva utilização de aminoglicosídeos em South Backa, representada quase que exclusivamente pela gentamicina, é fruto da prescrição empírica de gentamicina pelo clínico geral sem a orientação pelo antibiograma, geralmente para o tratamento de infecções do trato urinário em pacientes ambulatoriais (HORVAT *et al.*, 2011). Em outra pesquisa sobre vigilância de antimicrobianos realizada na Europa em 2006 – contemplando antibióticos parenterais em ambulatório, os grupos que mais foram utilizados, em ordem decrescente foram: cefalosporinas (44,58%), aminoglicosídeos (25,27%) e as penicilinas (17,78%). A gentamicina correspondeu a 18,53% de todos os antibióticos parenterais e também ao aminoglicosídeo mais prescrito (COENEN *et al.*, 2009).

O segundo aminoglicosídeo com maior número de prescrições no presente estudo foi a tobramicina (43,44%). A tobramicina é considerada um antibiótico de largo espectro, tendo como primórdio a estreptomicina, que foi o primeiro aminoglicosídeo descoberto em 1944, o que levou ao sucesso de outros dentro da sua classe (MINGEOT-LECLERCQ; GLUPCZYNSKI; TULKENS, 1999). A maior parte dos antibióticos desse grupo, inclusive a tobramicina, são bactericidas (KOTRA; HADDAD; MOBASHERY, 2000).

A amicacina foi o aminoglicosídeo que teve o menor percentual de vendas (0,13%) de acordo com a Figura 9. É um antibiótico que mostra rápido efeito bactericida dependente da concentração e é quase excretado na totalidade pelos rins. Sua distribuição no parênquima renal também é muito boa; desse modo, é utilizado sozinho por longos períodos em infecções do trato urinário, incluindo pielonefrite (FANG *et al.*, 1991). Nas décadas que antecederam os anos 2000, seu uso foi limitado em decorrência dos efeitos

adversos, como nefrotoxicidade,, etc. A amicacina é um agente normalmente indicado como componente de tratamentos combinados para quadros específicos, por apresentar efeito sinérgico com medicamentos beta-lactâmicos (GILBERT, 2000).

5.7 Distribuição de vendas de classes de antibióticos entre os estados brasileiros

Na Tabela 4 – observa-se a venda média (%) de cada classe de antibióticos em todos os estados brasileiros, comparando-os com a média nacional e a média em cada estado.

Tabela 4 - Distribuição de vendas (%) de classes de antibióticos entre os estados brasileiros (2014-2018)

	AMNG	ANFE	CEFA	LINCO	MACRO	METRO	PENIC	POLIM	QUINO	SULFA	TETRA
AC	5,17	1,30	23,02	0,95	13,51	6,13	22,59	2,55	15,56	5,67	3,37
AL	5,17	1,79	19,66	1,61	14,51	3,98	25,48	1,68	18,93	4,13	2,97
AM	3,35	0,80	22,92	1,17	13,10	6,03	25,17	1,60	20,72	3,16	1,93
AP	4,33	1,88	15,43	1,08	18,46	7,00	22,94	2,25	17,25	7,46	1,90
BA	5,40	1,70	20,20	1,64	13,93	5,39	26,38	2,03	17,38	3,75	2,16
CE	5,18	2,56	19,51	1,38	14,63	3,74	26,05	1,58	20,80	2,65	1,86
DF	4,81	1,64	16,21	2,46	13,29	4,25	29,18	1,72	22,05	1,94	2,38
ES	5,26	1,76	20,63	1,13	16,50	3,19	27,49	2,00	17,00	3,25	1,73
GO	4,42	1,86	22,59	1,53	13,14	3,90	26,46	2,07	18,42	3,54	1,96
MA	4,68	2,19	20,07	1,32	14,92	6,45	23,04	2,04	18,42	4,27	2,49
MG	5,43	1,48	18,89	1,37	14,54	3,49	28,97	2,37	18,08	2,79	2,51
MS	6,21	2,37	20,99	1,82	14,49	4,38	23,50	2,58	17,99	3,35	2,22
MT	5,22	2,05	25,60	1,63	13,07	4,41	23,53	2,08	16,02	4,21	2,05
PA	4,35	2,06	20,39	1,27	16,52	5,15	22,04	1,62	20,94	3,80	1,80
PB	5,10	1,60	24,06	1,49	13,87	4,65	22,96	1,98	17,83	4,42	1,95
PE	5,78	2,11	19,62	1,95	13,61	4,38	24,02	2,16	21,23	2,71	2,36
PI	5,07	2,29	21,03	1,63	13,77	6,08	23,30	1,83	18,83	3,80	2,33
PR	5,82	1,84	20,29	1,39	14,59	3,67	25,05	1,99	20,14	3,27	1,88
RJ	5,37	1,43	20,27	1,14	13,46	4,18	29,82	2,17	17,85	2,58	1,68
RN	5,17	1,29	23,83	1,19	14,08	4,28	23,51	2,49	17,89	4,46	1,75
RO	4,09	2,12	26,44	1,03	12,95	5,20	24,13	1,64	15,57	4,43	2,24
RR	3,94	1,41	25,96	1,08	14,48	5,78	23,28	2,11	13,84	5,32	2,79
RS	5,31	1,50	17,81	1,32	17,09	3,40	27,17	2,23	18,32	3,26	2,51
SC	5,24	1,66	20,61	1,33	14,75	3,59	26,47	2,03	18,69	2,88	2,67
SE	6,19	1,86	19,78	1,87	12,89	5,99	24,86	1,85	18,15	3,73	2,75
SP	6,04	1,76	20,79	1,90	14,09	3,40	25,96	2,20	19,29	2,57	1,93
TO	4,70	1,75	25,28	1,06	14,09	5,54	23,28	2,64	15,92	3,64	2,06
Média Brasil	**5,49**	**1,71**	**20,38**	**1,55**	**14,42**	**3,89**	**26,43**	**2,14**	**18,76**	**3,04**	**2,12**
Desvio Padrão	0,68	0,38	2,77	0,35	1,35	1,09	2,15	0,30	1,93	1,13	0,42

AMNG = aminoglicosídeos; ANFE = anfenicóis; CEFA = cefalosporinas; LINCO = lincomicina; MACRO = macrolídeos; METRO = metronidazol; PENIC = penicilinas; POLIM = polimixinas; QUINO = quinolonas; SULFA = sulfonamidas; TETRA = tetraciclinas

Nota: Dados em azul mostram médias com dois desvios acima da média brasileira. Dados em vermelho mostram médias com dois desvios abaixo da média brasileira.

Fonte: Elaboração própria.

A média de venda nacional para o metronidazol representou 3,89% de todas as prescrições, porém, para os estados da Região Norte como: Acre (6,13%) e Amapá (7,0%) e para a Região Nordeste: Maranhão (6,45%) e Piauí (6,08%), o consumo foi maior do que duas vezes o desvio padrão acima da média nacional. O aumento do uso de metronidazol pode ser influenciado pelo maior índice de doenças parasitárias na região.

Um estudo conduzido no estado do Acre, envolvendo dois municípios – Assis Brasil e Acrelândia, mostrou que em 554 crianças que tiveram amostras de fezes obtidas e examinadas (32,5%) albergavam um ou mais protozoários ou helmintos intestinais; as parasitoses mais comuns envolveram o protozoário *Giardia duodenalis* (18% em Assis Brasil e 27,7% em Acrelândia), o protozoário comensal *Entamoeba coli* (6,2% em Assis Brasil e 5,1 % em Acrelândia), e o helminto *Ascaris lumbricoides* (9,9% em Assis Brasil e apenas 0,2% em Acrelândia) (MUNIZ *et al.*, 2007).

A falta de saneamento básico influencia diretamente na propagação das enteroparasitoses. Conforme os dados do Sistema Nacional de Informações sobre Saneamento (SNIS), 34 milhões de brasileiros (próximo de 16% da população) não têm acesso à água potável e cerca de 100 milhões (quase metade da população) não têm seus esgotos coletados. As diferenças regionais apontam para um déficit ainda maior no Norte e Nordeste, regiões mais vulneráveis. Mesmo no município de São Paulo, principal polo econômico do país, estimam-se que 120 mil pessoas não tenham acesso à água e 460 mil sem esgoto coletado e diariamente 758 milhões de litros de esgoto *in natura* – são lançados nos corpos hídricos da cidade de São Paulo (DE LIMA CALDAS; BARBOSA CHECCO; JAYO, 2019). Uma pesquisa realizada na Índia alertou que a melhoria da qualidade da água poderia diminuir significativamente a carga de enfermidades diarreicas na infância, o que, por sua vez, diminuiria o consumo de antibióticos (NANDI *et al.*, 2017).

O Brasil tem uma deficiência crônica de cobertura de saneamento básico, sendo mais grave no quesito esgoto, pois o percentual de acesso em 2019 era de apenas 54,1% da população nacional; considere-se que as regiões Norte e Nordeste são as mais desprovidas de esgotamento sanitário, com 12,3% e 28,3% - respectivamente. Outras regiões possuem melhores índices de cobertura de esgoto, embora estejam distantes da totalidade: Centro-Oeste 57,7% - Sudeste 79,5% e Sul 46,3% (ROCHA, 2021).

Um estudo brasileiro sobre a incidência de doenças infecciosas e parasitárias entre os anos de 2010-2017 - apontou que há maior concentração de casos de doenças infecciosas e parasitárias, notavelmente nas regiões Norte, Centro-Oeste e sub-região meio-norte do Nordeste do Brasil, que diminui em direção ao Sul e ao litoral leste. O aumento dessas incidências, estão associados

às piores condições sociais da população, condição diretamente ligada à contaminações e infecções (DE SOUZA *et al.*, 2020).

Na região Norte do Brasil, a imigração é um problema que não pode ser esquecido, pois se correlacionam com doenças infecciosas e parasitárias. Isso vem se agravando nos últimos anos em muitas cidades brasileiras de fronteira, em especial, com a Bolívia, Colômbia e Venezuela, territórios que vêm enfrentando graves problemas de desestabilidade social (PINTO *et al.*, 2016).

Esses imigrantes alcançam as fronteiras, com perspectivas de condições de vida mais adequada, porém são frustradas em grande parte dos casos. Como consequência desse movimento imigratório, o aumento pela procura por serviços de saúde e mudanças nos padrões de adoecimento e morte da região, são problemas que poderão ser notados. Especialistas afirmam que imigrantes são mais propensos, principalmente ao adoecimento por causas infecciosas e parasitárias, o que pode estar associado às condições insalubres de vida (STEVENS, 2020; VIGNIER; BOUCHAUD, 2018).

Conforme já mencionado, o maior consumo de metronidazol nos estados mais pobres do país, coincide com a deficiência de saneamento básico que essas regiões brasileiras possuem. Temos ainda que salientar que a falta de condições básicas de higiene são fatores intimamente ligados à propagação de doenças, sobretudo as infecciosas e parasitárias, aumentando também o consumo de determinadas classes de antimicrobianos.

As prescrições nacionais de sulfametoxazol representaram 3,04% (D.P.1,13%) de todos os antibióticos prescritos. Mais uma vez, nota-se que estados da Região Norte, destacaram-se, com prescrições acima da média nacional em mais de dois desvios padrão. Acre (5,67%), Amapá (7,46%) e Roraima (5,32%) foram os estados que se destacaram no consumo de sulfametoxazol.

As sulfonamidas são agentes bacteriostáticos que inibem o metabolismo do ácido fólico (por competição). Nesse grupo, seis fármacos são principais: sulfanilamida, sulfisoxazol, sulfacetamida, ácido para-aminobenzóico, sulfadiazina e sulfametoxazol, destacando-se as duas últimas na prática clínica. O sulfametoxazol (também conhecido como cotrimoxazol) geralmente é associado à trimetoprima, que é uma diamino-pirimidina, produzindo um efeito

sinérgico; é disponível nas formas oral e endovenosa e a sulfadiazina na forma oral ou tópica (ANVISA, 2007).

Uma possível explicação para o maior consumo de sulfonamidas na região Norte brasileira, pode ser atribuída por se tratar de uma localidade endêmica de malária. Um estudo observacional de 28 anos (1990-2017) – demonstrou que entre os estados brasileiros, Acre, Rondônia e Roraima, situados na região amazônica (Norte do Brasil) tiveram as maiores taxas de incidência de malária entre 1990 e 2017.

A denominada Amazônia Legal, desde 1953, é formada pelas Unidades Federativas do Acre, Amapá, Amazonas, Pará, Rondônia, Roraima, Tocantins, e parte dos estados do Maranhão e Mato Grosso, e apresentam condições favoráveis à propagação da malária, como, precárias condições demográficas e socioeconômicas e áreas de expansão da fronteira agrícola, exploração madeireira, construção de estradas e usinas hidrelétricas (BEZERRA *et al.*, 2020).

A malária é um sério problema de saúde pública e na fronteira com a Guiana Francesa, como por exemplo, o município de Oiapoque – Amapá – é um local que padece com essa doença, devido estar situado em uma região de clima equatorial, com chuvas no decorrer do ano todo, apresentando uma incidência de parasitemia anual variando de médio a alto risco de infecção (MARGARETE DO SOCORRO *et al.*, 2015).

Outra hipótese a ser considerada em relação ao fato das sulfonamidas terem ultrapassado o desvio padrão superior na região Norte, pode ser em decorrência do crescimento de casos de paracoccidioidomicose na região amazônica. A taxa de mortalidade da paracoccidioidomicose vem declinando nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, enquanto está se elevando na região Norte; estados de Rondônia e Acre apresentaram de 8,2 e 5,6/1.000.000 habitantes, respectivamente, em 2002-2004 (PRADO *et al.*, 2009). Dados epidemiológicos mais recentes apontam que entre as cinco principais regiões do Brasil, os estados do Centro-Oeste e da região Norte apresentam as maiores taxas de hospitalização e mortalidade, indicando uma importante área endêmica de paracoccidioidomicose (MARTINEZ, 2017). Sulfonamidas como sulfadiazina, sulfametoxipiridazina e sulfametoxazol, estão entre as opções terapêuticas

originais para paracoccidioidomicose e são administrados por longos períodos (2 a 3 anos) continuamente (MENEZES; SOARES; FONTES, 2006).

Tabela 5 - Vendas totais de unidades comerciais (em milhares) e distribuição em % da venda de classes de antibióticos nas Regiões brasileiras (2014-2018), média brasileira e desvio padrão

	AMNG	ANFEN	CEFA	LINCO	MACRO	METRO	PENIC	POLIM	QUINO	SULFA	TETRA
Norte	843	353	4.480	229	2.974	1.093	4.595	367	3.698	824	411
Nordeste	3.671	1.309	14.491	1.079	9.703	3.369	17.058	1.385	12.977	2.545	1.498
C.Oeste	1.707	671	7.529	620	4.664	1.439	9.114	725	6.530	1.153	731
Sudeste	12.786	3.638	44.920	3.614	31.538	7.851	60.835	4.958	41.526	5.894	4.526
Sul	4.432	1.341	15.632	1.091	12.733	2.862	21.304	1.705	15.421	2.578	1.886
Brasil	**23.439**	**7.311**	**87.054**	**6.633**	**61.613**	**16.614**	**112.905**	**9.140**	**80.152**	**12.993**	**9.053**
Norte	4,24	1,78	22,53	1,15	14,96	5,50	23,11	1,85	18,60	4,14	2,07
Nordeste	5,31	1,89	20,96	1,56	14,04	4,87	24,67	2,00	18,77	3,68	2,17
C.Oeste	4,89	1,92	21,56	1,78	13,36	4,12	26,10	2,08	18,70	3,30	2,09
Sudeste	5,75	1,64	20,21	1,63	14,19	3,53	27,37	2,23	18,68	2,65	2,04
Sul	5,47	1,65	19,29	1,35	15,71	3,53	26,29	2,10	19,03	3,18	2,33
Brasil	**5,49**	**1,71**	**20,38**	**1,55**	**14,42**	**3,89**	**26,43**	**2,14**	**18,76**	**3,04**	**2,12**
Desvio	0,59	0,13	1,24	0,24	0,91	0,86	1,65	0,14	0,16	0,56	0,12

AMNG = aminoglicosídeos; ANFE = anfenicóis; CEFA = cefalosporinas; LINCO = lincomicina; MACRO = macrolídeos; METRO = metronidazol; PENIC = penicilinas; POLIM = polimixinas; QUINO = quinolonas; SULFA = sulfonamidas; TETRA = tetraciclinas

Nota: Dados em azul mostram médias com um desvio acima da média brasileira. Dados em vermelho mostram médias com um desvio abaixo da média brasileira.

Fonte: Elaboração própria.

Conforme demonstrado na Tabela 5 – pode-se perceber que a Região Norte e Nordeste concentraram as maiores vendas de Metronidazol e Sulfas, quando comparados a outras Regiões brasileiras. As infecções gastrointestinais e parasitárias predominam nas regiões Norte e Nordeste do país, e a prescrição de antimicrobianos, segue esse mesmo parâmetro etiológico (SILVA *et al.*, 2014).

Outro dado que merece atenção é que a região Sul concentrou a maior venda de quinolonas, classe de antimicrobiano de maior custo. Na tabela acima, pode-se perceber que a utilização de quinolonas na região Sul do país corresponde ao maior percentual - 19,03% - destacando-se que essa classe de antimicrobianos possui maior custo de aquisição que o metronidazol e as sulfas, que são mais consumidos nas regiões norte e nordeste do Brasil. Há de se destacar, que a Região Sul possui em torno de 30 milhões de habitantes,

representando 14% da população nacional, onde a urbanização alcança 85% dos habitantes e tanto a renda per capita, quanto o índice de desenvolvimento humano (IDH) figuram entre os mais elevados do Brasil e ultrapassam a média nacional (MONTIBELLER FILHO; GARGIONI, 2014).

Tabela 6 - Consumo de unidades comerciais de antibióticos nos estados Brasileiros (milhares), população dos estados e relação consumo/população (2014-2018)

	Soma população 2014-2018	Medicamentos consumidos 2014-2018	% do consumo	% da população	Relação: consumo/ população
AC	4.109.185	1.202.046	0,28	0,40	0,70
AL	16.720.268	2.918.916	0,68	1,62	0,42
AP	3.927.102	887.957	0,21	0,38	0,54
AM	19.957.971	2.767.051	0,65	1,94	0,33
BA	75.763.935	17.601.420	4,12	7,36	0,56
CE	44.807.022	9.306.133	2,18	4,35	0,50
DF	14.758.565	6.958.906	1,63	1,43	1,14
ES	19.777.401	7.317.642	1,71	1,92	0,89
GO	33.529.691	17.265.071	4,04	3,26	1,24
MA	34.744.445	5.467.517	1,28	3,38	0,38
MT	16.581.916	5.572.502	1,30	1,61	0,81
MS	13.414.448	5.120.652	1,20	1,30	0,92
MG	104.760.956	58.047.352	13,59	10,18	1,34
PA	41.401.886	8.412.905	1,97	4,02	0,49
PB	19.937.556	9.537.111	2,23	1,94	1,15
PR	56.157.259	27.740.259	6,49	5,46	1,19
PE	47.002.796	10.073.815	2,36	4,57	0,52
PI	16.094.714	3.269.434	0,77	1,56	0,49
RJ	83.526.109	33.174.703	7,77	8,11	0,96
RN	17.311.696	7.974.997	1,87	1,68	1,11
RS	56.394.246	35.104.189	8,22	5,48	1,50
RO	8.867.391	3.416.327	0,80	0,86	0,93
RR	2.616.034	843.403	0,20	0,25	0,78
SC	34.533.546	18.202.780	4,26	3,35	1,27
SP	223.815.289	123.704.472	28,96	21,74	1,33
SE	11.294.714	2.981.590	0,70	1,10	0,64
TO	7.650.331	2.350.937	0,55	0,74	0,74

Fonte: Elaboração própria.

Os dados da Tabela 6 - demonstram a relação entre consumo de antibióticos e a população que os consumiu. Os estados do Sul e Sudeste lideram essa relação. O estado do Rio Grande do Sul, embora represente 5,48% da população brasileira, foi o responsável pelo consumo de mais de 8,22% de todo o antibiótico vendido e registrado via SNGPC no Brasil nesse período.

De forma inversa, os estados da Região Norte e Nordeste aparecem com as menores proporções de consumo em relação à população do estado. Lembrando que os dados do presente estudo se referem a medicamentos lançados via SNGPC, portanto comprados em farmácias e drogarias comerciais, o que pode significar menor consumo, em função de menor poder aquisitivo.

Com base na Tabela 6 - pode-se observar que existe uma forte correlação entre o consumo de antimicrobianos, acima do nível populacional nos estados das regiões Sudeste e Sul. O estado de São Paulo (SP) que contava com 21,74% da população, foi responsável pelo consumo de quase 29% de todo o antibiótico consumido no Brasil, Minas Gerais (MG) com uma população de 10,18% consumiu 13,59%, Rio Grande do Sul (RS) com 5,48% da população consumiu 8,22%, Paraná (PR) com 5,46% consumiu 6,49% e Santa Catarina (SC) com o menor percentual da população (3,35%) consumiu 4,26%. Os dados encontrados destonam do que deveria ser observado na prática, ou seja, tanto a população quanto o consumo deveriam ser iguais nos estados, onde o estado que concentra 21% da população deveria concentrar 21% das vendas. Esse achado pode estar correlacionado com o fato dessas regiões serem as que possuem a população com maior poder aquisitivo.

As regiões Sul e Sudeste, são consideradas com melhor desenvolvimento econômico e com os melhores índices educacionais no país; já nas regiões Nordeste e Norte é onde se localiza a maior proporção de habitantes com o menor nível de escolaridade e condições financeiras (DOS SANTOS DELGADO; VRIESMANN, 2018). O analfabetismo entre pessoas com 15 anos ou mais de idade, deixa bem evidente as desigualdades regionais, conforme dados de 2019 – onde pode-se observar que as Regiões Nordeste e Norte apresentaram as taxas de analfabetismo mais elevadas 13,9% e 7,6%, respectivamente, enquanto a Região Centro-Oeste 4,9% - e as regiões Sudeste e Sul do Brasil se igualam com 3,3% (IBGE, 2019b).

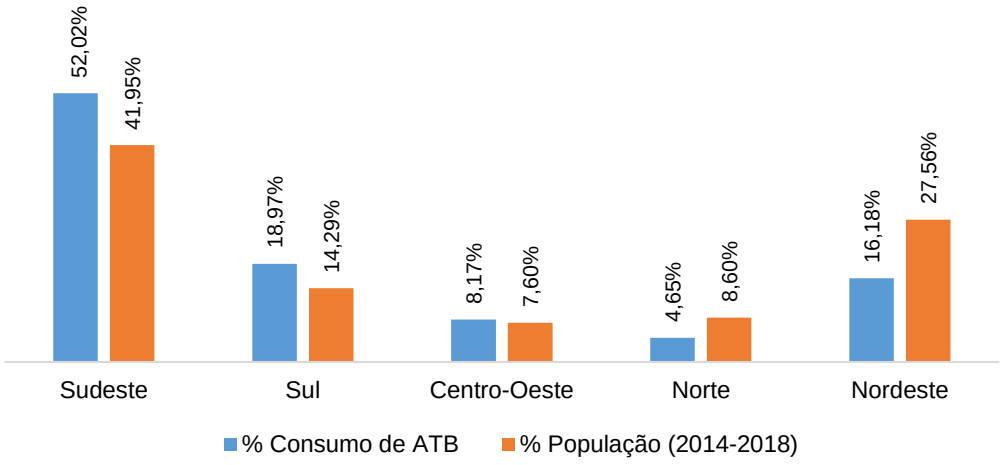
Outro estudo revelou que adultos da Região Sul com melhor poder aquisitivo, apresentavam maior acesso a medicamentos e isso deve-se à maior chance de disponibilidade de consultas e aquisição de medicamentos, pois conforme se eleva o nível econômico, a capacidade aquisitiva do indivíduo melhora, frente à obtenção e continuidade dos tratamentos; nesse mesmo estudo, a região Nordeste se comportou de maneira inversa, o que pode se

relacionar com o fato da população estudada ser mais pobre, dependendo mais da distribuição gratuita de medicamentos (PANIZ *et al.*, 2008). A POF (2017/2018) revelou que somente 20,5% do consumo de medicamentos ocorreu sem gastos familiares, ou seja, receberam gratuitamente. A participação do provimento público no consumo de medicamentos é notavelmente baixa no Brasil e está longe da média da *Organisation for Economic Co-operation and Development* (*OECD*), de 58% (MORAES *et al.*, 2022).

Em relação às regiões Nordeste e Norte brasileiras, pode-se observar, principalmente nos estados da região Nordeste: Bahia (BA) – onde o consumo foi de 4,12% e tem uma população equivalente a 7,36%, Pernambuco (PE) consumiu 2,36% com uma população de 4,57%, Ceará (CE) com 2,18% e uma população de 4,35%. Na região Norte, temos o Pará (PA) com consumo de 1,97% e uma população correspondente a 4,02%, o Amazonas (AM) consumiu 0,65% com uma população de 1,94%, Acre (AC) 0,28% de consumo e uma população de 0,4% do total nacional. É nítido que nas regiões brasileiras com menor desenvolvimento econômico o consumo de antibióticos foi menor. Os gastos com serviços e medicamentos podem ser um obstáculo considerável para o atendimento em diversos países de baixa renda, principalmente entre as comunidades mais pobres (WATT *et al.*, 2017).

A Figura 10 apresenta essa mesma relação, mas comparando-se as Regiões do país e não os estados brasileiros. A Região Sudeste compreendia 41,95% da população brasileira no período estudado, porém foi responsável pelo consumo de mais de 52% de todos os antibióticos vendidos no país no período estudado.

Figura 10 - Frequência de consumo (%) de antibióticos e participação populacional das Regiões Brasileiras entre os anos de 2014-2018



Fonte: Elaboração própria.

Na Figura 10 - pode-se observar que nas regiões Sudeste e Sul o consumo de antimicrobianos é superior, proporcionalmente, à população dessas regiões. Como já descrito, as regiões Sudeste e Sul são as que possuem melhores condições econômicas dentro da nação. Nas regiões Nordeste e Norte o consumo acaba sendo inferior ao número de residentes, destacando-se ainda que na região Norte o consumo é ainda menor.

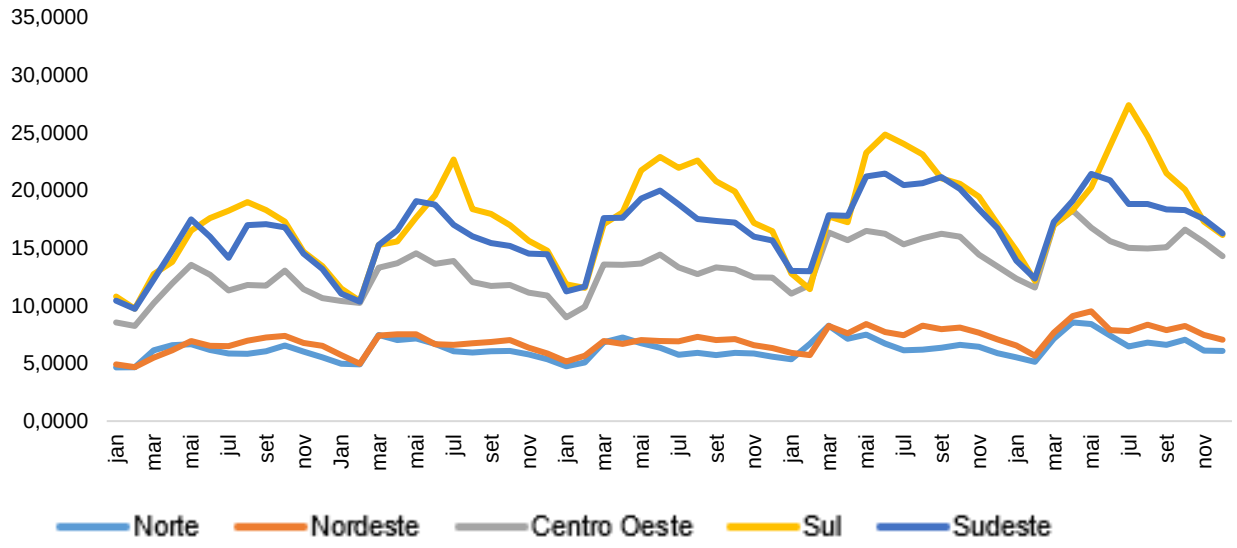
Em um estudo brasileiro, que abordou a distribução de medicamentos no SUS, observou-se que a maioria dos indivíduos desembolsou algum valor pelo medicamento que precisou, sem diferença entre as regiões ($p > 0,05$). No Brasil, 63,9% dos indivíduos tiveram gastos com a obtenção de medicamentos. Na Região Norte, 65,4% tiveram despesa com compra de medicamentos, no Nordeste, 66,5%, no Sudeste, 62,7%, no Sul, 62,9% e no Centro-Oeste, 66,1%. De um modo geral, em todas as regiões, os principais motivos para o não acesso a todos os medicamentos foram a falta dos medicamentos nos serviços de saúde e a indisponibilidade de dinheiro para compra. Ainda foi observada associação significante para cor da pele, pois, indivíduos que declararam cor da pele não branca apresentaram 43% mais chance de não obter medicamentos, comparados àqueles que se declararam brancos e conseguiram acesso total (DRUMMOND; SIMÕES; ANDRADE, 2018).

De acordo com a OMS, o acesso a medicamentos está condicionado com a seleção racional, preços acessíveis, sistemas de financiamento sustentáveis e sistemas de abastecimento de medicamentos confiáveis, sendo que as pessoas mais pobres estão mais vulneráveis a doenças infecciosas e necessitam de meios para protegê-las, pois não têm condições de saneamento básico adequado, não possuem boas condições de higiene e são destituídas de prestígio que lhes proporcione a destinação de políticas públicas que lhes favoreçam. Necessitam ainda de reservas financeiras e de acesso à educação e serviços médicos adequados, para assim avistar um espaço social de forma igualitária com os demais semelhantes, pois vivem em situação perene de vulnerabilidade, sem perspectivas de melhora de condições sociais (FERNANDES, 2020).

5.8 Sazonalidade no uso de antibióticos

Os dados da Figura 11 - mostram a grande sazonalidade no uso de amoxicilina e azitromicina, com o uso mais intenso nos meses mais frios, em especial nas Regiões Sul e Sudeste. Amoxicilina e azitromicina são antibióticos de eleição para infecções respiratórias agudas, típicas dos meses mais frios do ano. A sazonalidade do inverno é menos intensa no Centro Oeste e muito pequena ou quase nula nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil.

Figura 11 - Sazonalidade no uso de azitromicina e amoxicilina nas regiões brasileiras



Fonte: Elaboração própria.

Os dados apresentados nos mostram que, se comparado ao país, o consumo de amoxicilina e azitromicina no Norte e Nordeste é menor e ainda sofre pouca interferência do clima, mostrando pequena variação sazonal em função dos meses mais frios do ano.

A mudança sazonal no uso ambulatorial de antimicrobianos foi descrita na Europa e nos Estados Unidos, com o consumo de antibióticos se elevando entre 24% a 38% no inverno comparado com o verão (ELSEVIERS *et al.*, 2007; SUDA *et al.*, 2014), em especial devido ao aumento do uso de penicilinas, cefalosporinas e macrolídeos, que são consagradamente utilizados no manejo de infecções do trato respiratório (MANDELL *et al.*, 2007). Alguns estudos reportaram também um alto consumo de amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulânico e quinolonas no inverno, no tratamento de infecções do trato respiratório superior (STACEVIČIENĖ *et al.*, 2016).

Um estudo desenvolvido na China sobre o uso ambulatorial de antibióticos utilizados em infecções respiratórias, demonstrou que as consultas no inverno tiveram a maior taxa de prescrição (42,1%), que foi significativamente maior do que as consultas no verão, sendo que entre os agentes específicos, a azitromicina foi o antibiótico com maior frequência de utilização (13,2%) (ZHAO *et al.*, 2020).

Nos Estados Unidos de 2009 a 2016, um estudo observou as tendências na indicação de antibióticos orais em consultórios médicos, e a classe de antimicrobiano mais rotineiramente prescrita foi os macrolídeos (25 por 1000 consultas). Destaca-se ainda, que a região Sul e a estação de inverno, nos Estados Unidos, tiveram a maior prescrição de antibióticos (118,2 e 129,7 por 1000 consultas, respectivamente) (YOUNG *et al.*, 2020).

Em outra coorte americana, os antibióticos variaram significativamente por mês, com um ápice sazonal observado em fevereiro, que foi 42% superior ao consumo em setembro, sendo que os três principais antibióticos prescritos (azitromicina, amoxicilina e amoxicilina/clavulanato) demonstraram tendências de pico no inverno bem próximas, exemplificando, o uso de azitromicina (o antibiótico mais comumente prescrito nesse estudo), elevou-se 146% em fevereiro em comparação com o mês de agosto (DURKIN *et al.*, 2018).

Devemos considerar que dentro de um país, as diferenças socioculturais e o nível educacional podem induzir as demandas do paciente e a inclinação dos médicos para direcionar o uso de antibióticos, proporcionando as diferenças

regionais nos padrões de indicação dessa classe terapêutica (DESCHEPPER; VANDER STICHELE; HAAIJER-RUSKAMP, 2002).

Conforme a OMS, as estratégias profiláticas de doenças infecciosas são fundamentadas especialmente na vacinação, acesso a água de boa qualidade, saneamento e higiene nas residências, escolas e centros de saúde (REINHART *et al.*, 2017). Essas medidas precisam ser sanadas antes do início da estação de inverno, quando as pessoas para se abrigarem do frio se aglomeram no interior dos lares; todavia, o apoio internacional é necessário para inserção de programas e campanhas que visem a reflexão sobre a problemática de infecções respiratórias (MARTINEZ *et al.*, 2019).

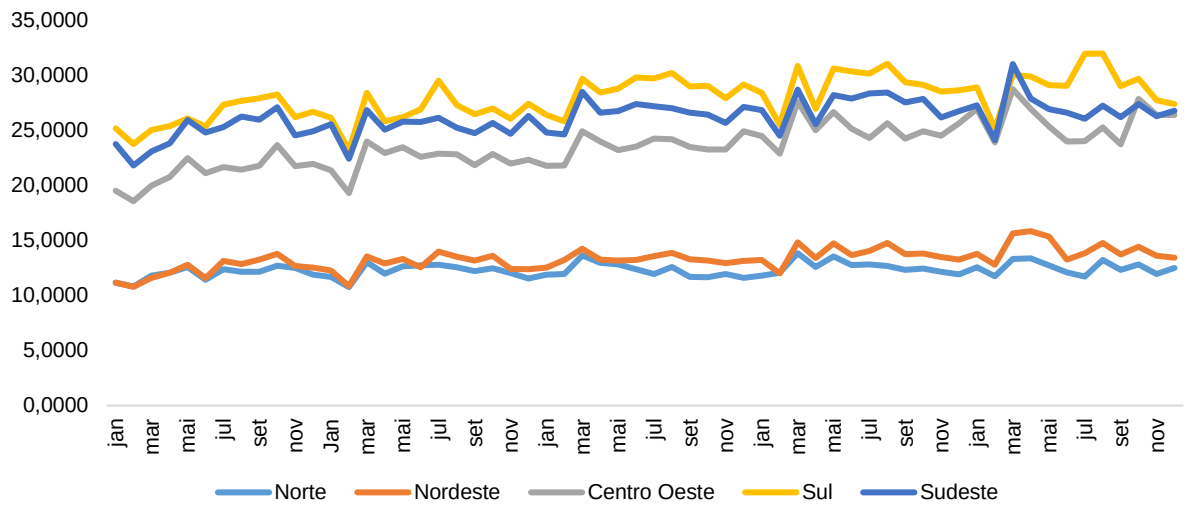
Na Alemanha, uma ação de saúde desenvolvida no outono e no inverno aumentou a adesão da vacina em idosos, proporcionando a diminuição dos casos de pneumonias (BETSCH *et al.*, 2018); uma revisão sistemática que abordou a hesitação da vacinação contra a gripe em idosos, apontou como principais obstáculos para a não adesão à vacina, a falta de confiança e o desconhecimento sobre os possíveis agravos após quadros infecciosos, principalmente complicações sépticas (SCHMID *et al.*, 2017).

A incorporação de protocolos de tratamento e uso de testes diagnósticos podem contribuir para o uso racional de antibióticos. Na Turquia, uma combinação de painel viral respiratório (painel Multiplex PCR) e diagnóstico rápido de antígeno de estreptococos otimizou o uso de antibióticos (DUT; KOCAGÖZ, 2016).

Os testes diagnósticos são essenciais para confirmar ou descartar quadros infecciosos, apoiando a indicação de antibióticos ou evitando o uso desnecessário (LEMIENGRE *et al.*, 2018). Os médicos, geralmente, têm acesso a dois modos de exames: os exames *Point-of-care* (POC) - que são realizados e interpretados durante a própria consulta e os exames laboratoriais convencionais, que são realizados em laboratórios clínicos; em ambos os modos, o uso da proteína C reativa (PCR) foi demonstrado em estudos, como uma forma de melhorar a certeza do possível quadro infecioso bacteriano, reduzindo o uso inapropriado de antibióticos (BUTLER *et al.*, 2019). No Reino Unido, a eficácia do POC para PCR - foi confirmada pela observação de uma mudança no padrão de indicação entre os médicos generalistas, diminuindo as prescrições de antibióticos (WARD, 2018).

Para todos os outros antibióticos, excetuando-se a amoxicilina e azitromicina (Figura 12), percebe-se uma diminuição da sazonalidade, mesmo nas regiões mais frias do país.

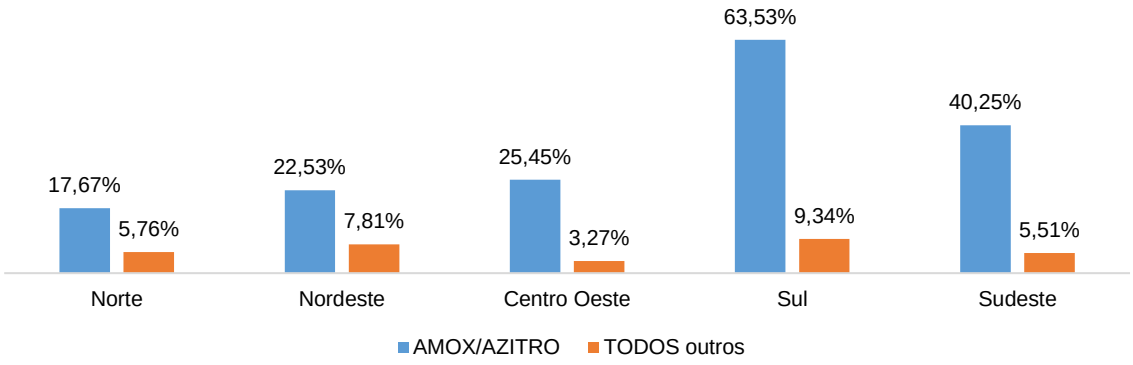
Figura 12 - Sazonalidade de todos os antibióticos estudados menos azitromicina e amoxicilina nas regiões brasileiras



Fonte: Elaboração própria.

Os dados da Figura 13 - ilustram bem essa diferença. Na região Sul do país, por exemplo, o crescimento no uso de amoxicilina e azitromicina é quase 65% maior, quando comparado aos meses de verão daquela região. Para as regiões Norte e Nordeste, o crescimento é de 17,6 e 22,5% respectivamente (Figura 13).

Figura 13 - Crescimento de uso de antibióticos no inverno em relação ao verão nas regiões brasileiras



Fonte: Elaboração própria

Entre todos os outros antibióticos, excetuando-se a amoxicilina e azitromicina, o crescimento do uso no inverno é bem pequeno, saindo de cerca de 3% no Centro Oeste até 9% da Região Sul.

Diversas infecções bacterianas comuns também apresentam oscilação sazonal, como exemplo, pode-se considerar infecções da corrente sanguínea (EBER *et al.*, 2011), infecções das vias urinárias (FALAGAS *et al.*, 2009), infecções da diálise peritoneal (CHO *et al.*, 2012), infecções cutâneas e dos tecidos moles (WANG *et al.*, 2013) e infecções correlacionadas a procedimentos cirúrgicos (DURKIN *et al.*, 2015) são mais notados durante os meses de verão.

Não inesperadamente, o ciprofloxacino e a cefalexina, que são comumente usados para infecções do sistema urinário e infecções da pele e dos tecidos moles, foram associadas ao maior uso de antibióticos durante os meses de verão em um estudo americano (DURKIN *et al.*, 2018).

.

5.9 Crescimento e participação no mercado dos princípios ativos

A Tabela 7 - mostra o comportamento dos principais antibióticos vendidos no comércio varejista brasileiro. A tabela é apresentada em ordem decrescente de crescimento, quando comparado o ano de 2018 em relação ao ano de 2014. O crescimento médio nacional foi cerca de 19%.

Tabela 7 - Dados de vendas de antibióticos (2014-2018) no Brasil, crescimento no período (%) e representatividade no varejo farmacêutico em 2014-2018

Princípio Ativo	2014	2015	2016	2017	2018	Crescimento 2014/2018 (%)	Representatividade (%)	
							2014	2018
MINOCICLINA	24.452	28.968	32.91	40.293	41.411	69.36	**0.03**	**0.05**
DOXICICLINA	629.378	707.12	819.881	963.369	1.049.077	66.68	**0.82**	**1.14**
MOXIFLOXACINO	1.190.046	1.242.454	1.340.523	1.501.363	1.800.832	51.32	**1.55**	**1.96**
TOBRAMICINA	1.718.972	1.821.902	1.986.153	2.135.144	2.520.354	46.62	**2.23**	**2.74**
LEVOFLOXACINO	3.382.123	3.716.114	4.170.599	4.437.471	4.497.032	32.96	**4.39**	**4.89**
CLINDAMICINA	995.363	1.087.707	1.110.292	1.208.844	1.319.387	32.55	**1.29**	**1.44**
CIPROFLOXACINO	7.193.509	7.787.167	8.194.489	8.827.565	9.430.251	31.09	**9.34**	**10.26**
AMOXICILINA	18.272.403	19.604.228	21.200.486	23.878.049	23.870.355	30.64	**23.73**	**25.98**
AZITROMICINA	9.438.942	10.036.519	10.898.320	11.821.896	11.606.135	22.96	**12.26**	**12.63**
METRONIDAZOL	2.864.019	3.187.554	3.506.637	3.577.526	3.478.295	21.45	**3.72**	**3.79**
RIFAMPICINA	61.936	47.525	67.016	57.372	74.837	20.83	**0.08**	**0.08**
CEFADROXIL	1.156.032	1.226.897	1.292.987	1.352.832	1.393.658	20.56	**1.50**	**1.52**
OFLOXACINO	124.181	128.613	130.642	136.651	147.117	18.47	**0.16**	**0.16**
CLARITROMICINA	1.315.649	1.274.692	1.322.739	1.431.127	1.554.263	18.14	**1.71**	**1.69**
CEFUROXIMA	673.1	547.071	575.201	691.648	787.547	17.00	**0.87**	**0.86**
GATIFLOXACINO	641.02	645.837	653.995	700.708	741.235	15.63	**0.83**	**0.81**
CEFALEXINA	11.214.421	12.103.443	13.408.666	13.539.770	12.921.098	15.22	**14.56**	**14.06**
SULFAMETOXAZOL	2.416.117	2.478.847	2.692.492	2.711.329	2.694.355	11.52	**3.14**	**2.93**
TETRACICLINA	765.242	772.083	785.214	825.062	850.13	11.09	**0.99**	**0.93**
GENTAMICINA	2.600.973	2.536.373	2.627.962	2.720.980	2.716.343	4.44	**3.38**	**2.96**
FENOXIMETILPENICILINA	58.564	62.588	60.944	52.232	59.256	1.18	**0.08**	**0.06**
CEFTRIAXONA	2.365.495	2.155.326	1.619.425	2.146.076	2.309.301	-2.38	**3.07**	**2.51**
POLIMIXINA B	1.739.777	2.032.099	1.861.408	1.817.691	1.688.998	-2.92	**2.26**	**1.84**
CEFACLOR	720.01	745.818	759.619	720.206	618.853	-14.05	**0.93**	**0.67**
CLORANFENICOL	1.668.957	1.443.311	1.430.110	1.306.553	1.338.674	-19.79	**2.17**	**1.46**
BENZ. BENZATINA	856.332	594.041	964.636	728.139	644.852	-24.70	**1.11**	**0.70**
NORFLOXACINO	1.631.358	1.590.211	1.488.610	1.371.993	1.225.684	-24.87	**2.12**	**1.33**
AMICACINA	10.101	3.925	4.448	5.618	6.985	-30.85	**0.01**	**0.01**
AMPICILINA	486.169	424.511	411.246	354.349	311.299	-35.97	**0.63**	**0.34**
LINCOMICINA	226.775	215.458	214.917	156.72	97.589	-56.97	**0.29**	**0.11**
BENZ. POTÁSSICA	1.182	1.069	549	511	455	-61.51	**0.00**	**0.00**
OXITETRACICLINA	171.505	164.998	172.488	154.823	54.732	-68.09	**0.22**	**0.06**
BENZ. PROCAÍNA	1.059	1.066	529	494	326	-69.22	**0.00**	**0.00**
ERITROMICINA	286.346	250.232	205.647	148.746	21.647	-92.44	**0.37**	**0.02**
Total Geral	**77.014.994**	**80.718.961**	**86.050.879**	**91.554.784**	**91.880.469**	**19.30**	**100.00**	**100.00**
BENZ. = BENZILPENICILINA								

Fonte: Elaboração própria.

É importante destacar, que vários fármacos tiveram declínio, como a eritromicina, onde o desconforto posológico pode ser um motivo para essa diminuição, pois outros macrolídeos possuem intervalos de administração maiores, e também a diminuição das benzilpenicilinas, que são injetáveis e correlacionadas com a dor no local da injeção, possuindo como alternativa para substituição formas farmacêuticas orais, e ainda há de se considerar o desabastecimento que ocorreu no período do estudo, conforme já mencionado.

Num estudo realizado no período entre 2000 e 2010, o consumo de antibióticos aumentou 35% no mundo, onde as cefalosporinas e penicilinas de amplo espectro representaram 55% do total de unidades utilizadas em 2010. É interessante destacar que ¾ desse aumento foram nos países do BRICS, enquanto sua representação no aumento geral da população mundial foi de apenas 31%. Essa correlação sugere que o consumo de antibióticos nos países do BRICS na década em questão, foi impulsionado por outras variáveis, além da demografia, como por exemplo, o crescimento da economia, aumento dos investimentos no setor médico e maior acesso aos antimicrobianos (VAN BOECKEL *et al.*, 2014).

Vale atentar o crescimento significativo (66% e 69%) das tetraciclinas doxiciclina e minociclina, antibióticos de amplo espectro de atividade, com ação inclusive em atípicos. Esse crescimento é preocupante na medida em que são medicamentos com toxicidade seletiva menor e com maior número de efeitos adversos. Apesar disso, seu uso prescrito tem aumentado e se mostrado como os maiores no país. A explicação para esse fato: usar um antibiótico com maior toxicidade em relação a outro, dá-se pelo fato de que, possivelmente, outros antibióticos menos tóxicos não estão respondendo ao tratamento.

A doxiciclina foi desenvolvida em 1967, sendo infelizmente marcada com os mesmos efeitos indesejáveis relatados para as tetraciclinas, como o risco de descoloração amarela dos dentes e hipoplasia do esmalte dentário em crianças abaixo de 8 anos de idade (GAILLARD *et al.*, 2017). Apesar de tudo, a doxiciclina é um fármaco barato, com um grande espectro terapêutico e muito pouca evidência de efeitos adversos graves (SMITH; LEYDEN, 2005). Ultimamente o seu uso tem sido repensado, desde 2013, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) aconselham o uso de doxiciclina na dose de 2,2 mg/kg duas vezes ao dia durante 14 dias em crianças

menores de 8 anos de idade para o tratamento de febre Q aguda e crônica nos Estados Unidos (ANDERSON *et al.*, 2013).

O CDC também orientou o uso de doxiciclina para a abordagem de doenças rickettsiais transmitidas por carrapatos nos Estados Unidos em 2016 (BIGGS *et al.*, 2016). Nos últimos anos considera-se ainda o uso da doxiciclina em crianças pequenas para o tratamento da malária em associação com artesunato ou quinino (VAN HONG *et al.*, 2014).

A doxiciclina tem inúmeros atributos, como, disponível mundialmente, é um medicamento de baixo custo – como já mencionado, uso via oral e bem tolerada, inclusive utilizada no tratamento de IST, inclusive neurossífilis (PEYRIERE *et al.*, 2018).

Geralmente a doxiciclina é bem tolerada; em uma revisão sobre a segurança da doxiciclina, a erosão esofágica (55%) e a fotossensibilidade (36%) foram os principais eventos adversos reportados, e em ensaios clínicos, os efeitos gastrointestinais foram (0,54%) e reações cutâneas (0,42%) (SMITH; LEYDEN, 2005). Esses achados podem contribuir para a compreensão do aumento encontrado neste estudo brasileiro.

A partir de 2009 a minociclina tornou-se uma opção importante para o tratamento de patógenos multirresistentes, em especial ao *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos, sendo aprovada pela FDA para infecções ocasionadas por *Acinetobacter*, surgindo uma revigoração em torno do seu uso (LASHINSKY *et al.*, 2017).

O aumento do uso da minociclina observado neste estudo, pode ser ocasionado pela falta de efetividade de outros antimicrobianos de espectro mais estreitos. Vale destacar, que estudos demonstram que a minociclina é um potente analgésico, com evidências que exerce atividade antinociceptiva em modelos animais de dor crônica, destacando-se dor visceral (ZHANG et al., 2016), neuropatia periférica provocada por quimioterapia (MASOCHA, 2014), neuropatia periférica diabética (AMORIM et al., 2017), dor neuropática provocada por lesão periférica (MEI et al., 2014), dor de câncer ósseo (SONG et al., 2016) e dor inflamatória (BASTOS et al., 2013).

A minociclina oral tem mais efeitos indesejáveis e efeitos colaterais graves em relação às outras tetraciclinas; estima-se que esses efeitos ocorram em 13,6% de todos os indivíduos tratados (GARNER *et al.*, 2012). Como é metabolizada principalmente no fígado, diferente de outras tetraciclinas, os efeitos colaterais graves podem ser ocasionados por alterações do citocromo P450 (MAUBEC *et al.*, 2008).

O mesmo fenômeno pode ser observado com o uso das fluoroquinolonas, antibióticos de amplo espectro, mais caros e com maior número e maior severidade dos efeitos adversos. Destacam-se moxifloxacino (51%), lefofloxacino (32%) e ciprofloxacino (31%).

Não é sem razão que o uso das fluoroquinolonas está aumentando. As fluoroquinolonas foram reconhecidas como a terceira classe de antibióticos mais prescrita nos Estados Unidos (KABBANI *et al.*, 2018), apesar de ser conhecida por seus efeitos colaterais relacionados ao colágeno, principalmente a ruptura do tendão e as tendinopatias que podem ter como uma das causas o dano oxidativo em função das mudanças estruturais e funcionais da enzima catalase (QIN; LIU, 2013).

As fluoroquinolonas não devem ser utilizadas em infecções bacterianas leves ou moderadas, como as do trato urinário, diarreia de viajantes e infecções do trato respiratório superior e inferior, a menos que outras opções comumente recomendadas não possam ser usadas (RICHARDS; BRINK; FELDMAN, 2019).

Uma metanálise, recomenda ainda que deve-se ter precaução ao prescrever fluoroquinolonas para indivíduos com dilatação da aorta, pacientes com risco de aneurisma e dissecção da aorta e idosos; o uso de fluoroquinolonas nesses pacientes, deve ser cauteloso e apenas em situações onde não tenha outra opção de tratamento disponível, e preferencialmente com períodos de tratamento menores que 14 dias (RAWLA; EL HELOU; VELLIPURAM, 2019). Uma revisão sobre otite média aguda em adultos, sugeriu apenas levofloxacino ou moxifloxacino, uma vez que eficazes contra microrganismos respiratórios, no entanto, devido aos efeitos adversos potencialmente graves, foram recomendados como último recurso (LIMB; LUSTIG; KLEIN, 2017).

Um estudo considerou o custo das fluoroquinolonas, comparado às opções de tratamento para mulheres com disúria, concluindo que a estratégia menos onerosa foi o uso de fármacos empíricos como nitrofurantoína e trimetoprima/sulfametoxazol, seguido de espera dos resultados microbiológicos, sendo que os padrões de resistência

local serão impactados nas estratégias de redução de custos; desse modo, os programas de uso racional de antibióticos devem seguir com esforços para minimizar o uso da fluoroquinolonas, pensando-se na alta resistência, efeitos adversos e aumento do custo (BRADLEY; BEIGI; SHEPHERD, 2019).

Em posições opostas encontram-se as penicilinas G e a eritromicina, antibióticos muito utilizados em um passado recente (1970-1980) e que têm perdido espaço na prática clínica, seja pelos efeitos adversos observados no uso de eritromicina, como relatos de hepatite colestática acompanhada por febre, dor abdominal, eosinofilia, aumento de bilirrubinas e elevação de transaminases, efeitos que são menos frequentes e discretos, quando utiliza-se claritromicina ou azitromicina, e também pelo desconforto posológico (eritromicina possui intervalo entre doses de seis horas) (ANVISA, 2007); ou pela forma/via de administração e suas consequências (penicilinas G), pois a administração intramuscular está associada a dor aguda no local administrado, que pode ser bem intensa (TUDDENHAM; GHANEM, 2015).

A queda no uso desses antibióticos no mercado brasileiro se deu em torno de 70% em apenas quatro anos. Certamente, medicamentos mais eficazes (espectro) e com maior comodidade posológica, tomaram seus lugares na terapêutica antimicrobiana.

As penicilinas geralmente são consideradas como opções de tratamento de baixo custo, espectro de atividade estreito e fortemente eficazes, sendo o tratamento de primeira escolha recomendado para diversas situações, porém, pacientes com histórico de alergia à penicilina, recebem indicação de penicilina com menor frequência e são lhes recomendado uma diversidade de antibióticos distintos (WEST *et al.*, 2019).

Estima-se que em torno de 5-10% das pessoas alegam alergia à penicilina (um falso “rótulo”) (MIRAKIAN *et al.*, 2015) com uma incidência ainda maior em pacientes hospitalizados (cerca de 15%) (MISTRY *et al.*). Cerca de 92-95% desses relatos de alergia à penicilina não comprovados estão incorretos, quando verifica-se através de testes (MACY; NGOR, 2013), com efeitos adversos e outros eventos não alérgicos atribuídos erroneamente à alergia, por pacientes, médicos ou ambos; é reconhecido que esse “erro” de ser alérgico à penicilina, está associado ao aumento da morbidade, maiores custos de saúde, aumento das taxas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), Clostridium difficile*, e infecção por*

Enterococcus resistente à vancomicina, internações prolongadas e internações sob cuidados intensivos (KNEZEVIC *et al.*, 2016).

Um número ascendente de estudos, tem demonstrado esforços para esclarecer aos pacientes na atenção primária e secundária, sobre os mitos que envolvem as alergias à penicilina, melhorando a adesão no uso dessa classe terapêutica (SAVIC *et al.*, 2019); fato que implicará na indicação adequada e segura das penicilinas, ajudando a poupar as outras classes de antibióticos, frente aos fenômenos de resistência.

Não se pode esquecer de mencionar, que entre os anos de 2014 e 2017 - o Brasil teve dificuldades com a falta das penicilinas injetáveis, com maior impacto no varejo farmacêutico, pois a centralização dos poucos estoques disponíveis foram destinadas aos serviços do SUS – principalmente para ao tratamento de sífilis em casos de gestantes e neonatos (CARDOSO *et al.*, 2017).

O uso da eritromicina (primeiro macrolídeo) ocorre desde o início dos anos 1950, da qual surgem vários compostos semissintéticos, sendo a claritromicina, roxitromicina e azitromicina os mais empregados clinicamente (ZUCKERMAN; QAMAR; BONO, 2009). O desenvolvimento desses novos macrolídeos reduziu intensamente o uso de eritromicina, pois são mais estáveis ao ácido gástrico, possuem biodisponibilidade oral, meias-vidas mais duradouras e reações adversas gastrointestinais menores (DOUGHERTY; PUCCI, 2011). Isso pode influenciar o declínio observado no presente estudo.

Outro fator que pode ser sugestivo desse declínio no uso de eritromicina, é em relação ao custo do tratamento e a diferença posológica, pois azitromicina é indicada uma vez ao dia, e a eritromicina requer três a quatro administrações diárias; uma análise de custo de azitromicina versus eritromicina em gestantes com ruptura prematura de membranas, concluiu que o uso de azitromicina substituindo a eritromicina no tratamento antimicrobiano, representou uma potencial redução custos (FINNERAN; SMITH; BUHIMSCHI, 2019).

5.9.1 Sobre consumo e renda

Os dados da Tabela 8 - mostram a renda *per capita* por estado brasileiro e o consumo anual de antibióticos, resultado da divisão do consumo médio anual de cada estado, dividido pela população do estado no devido ano.

Os menores dados de consumo referem-se aos estados do Amazonas, Alagoas e Maranhão, com consumos menores que 0,2 unidades/habitante/ano. Os estados do Sul e Sudeste, além de Goiás, lideram o consumo médio anual.

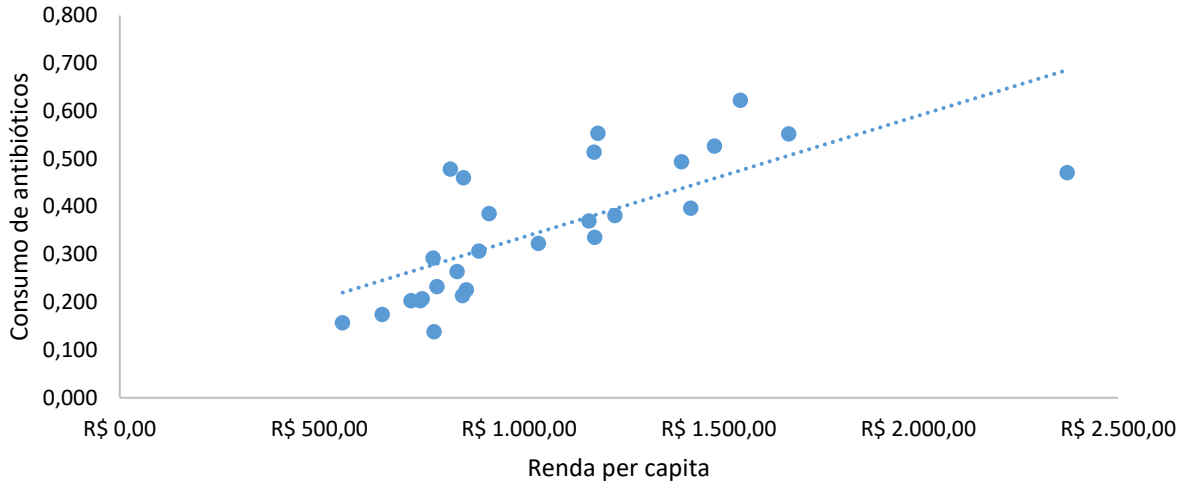
Tabela 8 - Estados brasileiros, renda média mensal (*per capita*) e consumo anual de antibióticos (unidades comerciais) entre 2014-2018

Estado	Renda média mensal (*per capita*) em Reais	Consumo (unidades comerciais) por habitante
Rio Grande do Sul	1.554,20	0,62
Minas Gerais	1.198,00	0,55
São Paulo	1.675,40	0,55
Santa Catarina	1.489,60	0,52
Goiás	1.188,60	0,51
Paraná	1.407,20	0,49
Distrito Federal	2.373,00	0,47
Paraíba	828,00	0,47
Rio Grande do Norte	861,20	0,46
Rio de Janeiro	1.430,40	0,39
Mato Grosso do Sul	1.240,20	0,38
Rondônia	925,60	0,38
Espírito Santo	1.175,40	0,37
Mato Grosso	1.189,80	0,33
Roraima	1.049,00	0,32
Tocantins	899,40	0,30
Acre	785,40	0,29
Sergipe	845,20	0,26
Bahia	794,60	0,23
Amapá	868,00	0,22
Pernambuco	858,80	0,21
Ceará	757,40	0,20
Pará	729,40	0,20
Piauí	753,00	0,20
Alagoas	657,60	0,17
Maranhão	558,20	0,15
Amazonas	787,60	0,13

Renda média mensal: https://biblioteca.ibge.gov.br
Fonte: Elaboração própria.

A correlação dessas variáveis (renda e consumo) é encontrada na Figura 14. Para efeito de avaliação de correlação, foi aplicada a fórmula do Coeficiente de Correlação de Pearson. O resultado encontrado foi de 0,71, ou seja, as variáveis apresentadas (renda e consumo) guardam uma relação considerada diretamente proporcional e muito forte.

Figura 14 - Correlação entre renda *per capita* nos estados da federação e consumo de antibióticos (unidades comerciais/habitante/ano)



Fonte: Elaboração própria.

Infelizmente esses dados refletem de maneira muito clara a realidade do acesso a medicamentos no país. O uso de medicamentos deveria guardar relação com as doenças e necessidades e não com o poder aquisitivo do cidadão.

Conforme a Pesquisa de Orçamentos Familiares (POF) 2017-2018, o uso de medicamentos compreende uma proporção considerável dos gastos com saúde, principalmente para as pessoas mais pobres, considerando-se ainda que existem dificuldades de acesso a determinados medicamentos no setor público, que condicionam à necessidade de compra de medicamentos em farmácias privadas, e compromete a renda familiar. Estima-se que nas famílias que possuem renda mensal de até R$ 1.908,00 - os medicamentos consomem 4,2% do orçamento e que correspondem a 71,2% do gasto com saúde; já para a classe oposta (rendimentos acima de R$ 23.850,00) o consumo de medicamentos é em torno 1,4% - sendo claramente a menos afetada (IBGE, 2019a).

O gasto gerado pela compra de medicamentos é uma das formas pelas quais a desigualdade social pode ser evidenciada. O aumento da oferta gratuita de medicamentos seria prioridade para melhorar o acesso e evitar despesas, principalmente para aqueles que definitivamente não têm condições de alcançar os tratamentos medicamentosos com seus próprios recursos (RESTREPO *et al.*, 2020).

Um estudo em Portugal envolvendo os motivos da não adesão à antibioticoterapia em indivíduos que visitam farmácias comunitárias demonstrou que prevalência de não adesão aos tratamentos foi de 57,7% e esteve relacionada a atrasos e falhas na administração do medicamento indicado; o aumento da idade (OR 0,97), a dificuldade em comprar o antibiótico (OR 2,34), o tempo de tratamento (OR 1,28), a dificuldade de ingestão (OR 3,08) e a satisfação com as orientações fornecidas pelo médico (OR 0,33) foram classificados como limitadores independentes relacionados à não adesão (FERNANDES *et al.*, 2014).

Na Tabela 9 - pode-se notar que as regiões Nordeste e Norte possuem as menores rendas médias mensais e correspondem aos menores índices de consumo por habitantes por ano (ambas as regiões 0,26). Situação oposta verifica-se nas regiões Sudeste, Centro Oeste e Sul, onde percebe-se que à medida que a renda mensal se eleva, cresce o consumo de medicamentos por habitante.

Tabela 9 - Regiões brasileiras, renda média mensal (*per capita*) e consumo anual de antibióticos (unidades comerciais) entre 2014-2018

Região	Renda média mensal (*per capita*) em Reais	Consumo (unidades comerciais) por habitante por ano
Norte	863	0,26
Nordeste	768	0,26
Sudeste	1.370	0,46
Centro Oeste	1.500	0,48
Sul	1.484	0,54

Fonte: Elaboração própria.

As despesas públicas com medicamentos são crescentes e é o segundo maior custo dos sistemas de saúde, perdendo apenas para a assistência hospitalar (MENDES, 2010).

Visando medidas de ampliação do recurso federal para garantir a disponibilização de medicamentos à população brasileira, entre o período 2003-2014, o orçamento do Ministério da Saúde para a assistência farmacêutica teve um investimento superior a 80 bilhões na época (COSTA *et al.*, 2015).

Entre os anos de 2010 a 2019 - o Ministério da saúde reduziu os repasses para assistência farmacêutica (−59%, de R$ 4,4 bilhões para R$ 1,8 bilhão), para estados e municípios. Essa redução está associada à centralização da compra de medicamentos do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica no Ministério da Saúde, anteriormente de responsabilidade dos estados (VIEIRA, 2020).

Essa modificação, juntamente com a incorporação de novos medicamentos financiados pelo governo federal, incluindo vacinas, ampliação dos gastos com hemoderivados e judicialização, explicam a diminuição dos repasses. Apesar dos medicamentos do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (imunobiológicos, antirretrovirais e hemoderivados) estarem ganhando espaço no orçamento federal com produtos farmacêuticos nos últimos anos, inversamente ocorre o detrimento dos itens mais simples ofertados na atenção básica (VIEIRA, 2018). Destaque-se ainda, que o atraso na retomada da economia prejudica a arrecadação dos estados e municípios, afetando a destinação de recursos por esses entes à saúde (FUNCIA; OCKE-REIS, 2018).

Mesmo com o subsídio do governo, os medicamentos também correspondem a um item primordial dos gastos das famílias com saúde, essencialmente para as famílias de baixa renda, sendo o principal responsável dos gastos com saúde (GARCIA *et al.*, 2013). Tal fato, corrobora para o entendimento dessa relação.

As famílias com menor renda mensal tendem a obter medicamentos de forma gratuita com maior frequência em relação às famílias com renda mais alta, pois o custo é um obstáculo de acesso aos medicamentos (EMMERICK *et al.*, 2017).

Um estudo brasileiro, indicou uma baixa cobertura de medicamentos nos serviços de saúde, sendo que 64% dos pacientes que consultaram médico nas duas semanas que antecederam o estudo, compraram os medicamentos com recursos próprios (ARISTIDES DOS SANTOS *et al.*, 2019).

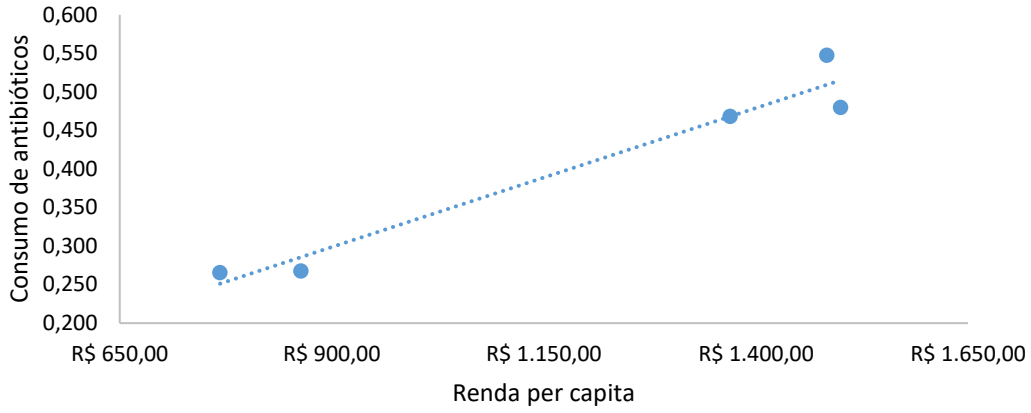
É importante destacar, que o direito à atenção terapêutica completa é previsto no direito à saúde, e várias farmácias públicas são responsáveis pela dispensação de medicamentos em todo o país. Todavia, a baixa disponibilidade de medicamentos nesses estabelecimentos, pode ajudar a justificar o considerável percentual de compra de medicamentos para doenças de alta prevalência, sugerindo a existência de dificuldades de acesso aos medicamentos via SUS (NASCIMENTO *et al.*, 2017).

São raros os estudos de amplitude e abrangência da cobertura farmacêutica no Brasil. As informações acerca das compras públicas podem ser encontradas em registros administrativos do governo, todavia, existem lacunas significativas nesses dados, especialmente referente às compras realizadas por estados e municípios. Ainda faltam dados sobre o escopo e o alcance populacional das políticas de assistência farmacêutica nacional (MORAES *et al.*, 2022).

No Brasil, as estatísticas esclarecem a magnitude da questão social nacional, com crescimento da pobreza e exacerbação das desigualdades sociais ocasionadas pela concentração da riqueza nas mãos de poucos favorecidos, visto que as desigualdades regionais são gritantes, com as regiões Norte e Nordeste em significativa vulnerabilidade em relação às outras regiões (PITOMBEIRA; OLIVEIRA, 2020).

Para os dados relativos a consumo anual e renda *per capita* nas Regiões, foi aplicada a mesma fórmula, chegando-se ao índice de 0,97 na Correlação de Pearson, ou seja, grandezas diretamente proporcionais (Figura 15).

Figura 15 - Correlação entre renda *per capita* nas Regiões do Brasil e consumo de antibióticos (unidades comerciais/habitante/ano)



Fonte: Elaboração própria

5.9.2 Variação das vendas de grupos de antibióticos

Conforme a Tabela 10, pode-se notar que entre os anos de 2014 a 2018, no Brasil, houve uma diminuição significativa no uso dos anfenicóis (-24,65%), e também um aumento importante nas vendas das tetraciclinas, principalmente nos estados da Região Norte do país (Acre, Amazonas, Amapá e Rondônia).

Tabela 10 - Variação (%) das vendas de grupos de antibióticos nos estados brasileiros entre os anos de 2014-2018

	AMNG	ANFEN	CEFA	MACRO	METRO	PENIC	QUINO	SULFA	TETRA
AC	4,94	-40,55	-4,41	23,66	30,06	17,35	38,95	11,16	68,46
AL	66,18	3,44	17,41	12,30	22,36	33,02	37,41	7,32	-0,75
AM	47,06	-8,74	49,23	33,37	30,07	56,80	48,32	21,63	92,84
AP	0,93	-21,29	-14,75	12,61	2,65	12,54	11,81	10,14	12,66
BA	50,54	-11,87	25,70	25,53	23,89	25,21	44,99	13,54	31,78
CE	31,55	-13,32	19,25	15,30	37,37	24,37	24,55	-21,83	46,65
DF	19,51	-11,05	14,63	0,05	50,93	15,50	17,27	16,80	43,36
ES	13,71	-28,17	15,51	17,10	12,50	27,86	25,86	32,89	27,91
GO	37,00	-9,25	19,16	33,47	36,90	48,33	40,46	40,59	44,30
MA	4,96	-18,30	2,20	0,39	-8,96	-1,55	16,67	-25,76	8,66
MG	33,56	-24,90	18,23	33,76	15,58	34,41	33,04	17,80	33,63
MS	48,71	-27,81	20,07	4,71	-7,19	33,96	15,02	28,38	21,95
MT	34,06	-31,35	14,79	33,50	7,17	36,17	34,01	31,58	30,60
PA	-18,60	-29,12	-4,19	-15,78	-26,69	-15,81	-3,81	-29,35	-8,41
PB	28,98	-38,14	6,87	8,42	10,55	22,20	29,63	-11,58	-1,43
PE	9,60	-21,98	15,75	-3,59	9,14	7,03	14,69	-17,16	4,73
PI	41,72	-15,74	21,31	3,44	-0,38	14,02	18,71	-22,83	1,44
PR	14,44	-28,19	0,41	12,70	14,52	15,05	16,99	3,09	28,96
RJ	7,22	-36,63	0,81	9,17	12,67	15,52	17,78	4,57	13,43
RN	39,93	-30,97	42,91	34,84	18,75	38,38	29,51	11,50	6,70
RO	36,26	-23,09	50,05	43,22	18,55	50,00	46,91	32,98	78,19
RR	8,24	-38,91	-18,71	8,48	-18,91	1,12	6,05	11,61	-11,92
RS	17,69	-17,83	21,07	22,27	21,95	33,27	22,16	10,85	16,58
SC	15,07	-25,00	15,35	17,08	23,62	30,64	22,16	13,67	5,90
SE	16,51	-35,93	-8,42	0,19	8,47	10,01	15,66	-17,31	25,68
SP	8,25	-27,01	-3,26	11,11	28,12	16,98	15,07	10,40	19,91
TO	38,37	-27,07	13,15	16,62	-9,22	18,99	24,37	-4,98	23,92
Brasil	**18,27**	**-24,65**	**8,71**	**16,11**	**18,11**	**23,01**	**21,98**	**8,45**	**22,00**

Nota – as cores representam a intensidade: vermelho (baixa), laranja (intermediária), verde (alta).

Fonte: Elaboração própria.

Os anfenicóis, como o cloranfenicol, tianfenicol e florfenicol, são considerados de amplo espectro, classificados como álcool amida (REZAEE; KHALILIAN, 2018). Convencionalmente são administrados por via oral ou por via endovenosa nos casos de meningite, peste, cólera e febre tifoide (SCHWARZ *et al.*, 2004). O cloranfenicol atravessa com facilidade a barreira hematoencefálica, e, em casos específicos, pode ser a escolha certa para o tratamento da meningite bacteriana causada por *Neisseria meningitidis* , *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus*

influenza, principalmente em indivíduos alérgicos aos β-lactâmicos ou em pacientes com infecções graves, quando as alternativas terapêuticas são ineficientes ou contraindicadas (ELIAKIM-RAZ *et al.*, 2015).

A desvantagem que mais compromete o uso do cloranfenicol diz respeito aos seus efeitos adversos, que são muito comuns após uso prolongado, e podem incluir alterações hematológicas, inclusive anemia aplásica, supressão da medula óssea e até leucemia; pode causar neurotoxicidade e síndrome de do bebê cinzento em lactentes devido ao acúmulo de metabólitos tóxicos de cloranfenicol nesse período da vida (BRUNTON; LAZO; PARKER, 2006).

De um modo geral, no período observado, a baixa demanda pelos agentes anfenicóis, pode ser atribuída, principalmente, às possíveis reações adversas associadas ao uso. É fato que o uso sistêmico de cloranfenicol diminuiu intensamente nas últimas décadas, principalmente pelos temores de efeito tóxico hematológico (anemia aplásica - 1/60.000 administrações orais ou parenterais) e pela grande variedade de opções terapêuticas mais seguras (PILLY, 2018).

Com relação ao aumento observado no consumo das tetraciclinas no cenário brasileiro deste estudo, é um dado relativamente preocupante, pois os prescritores têm buscado medicamentos com maior espectro de atividade, apesar de seu maior número e intensidade de efeitos adversos. As tetraciclinas são uma classe de antibióticos que foi bem aceita clinicamente por conta da sua maior potência, melhores características de solubilidade e atividade farmacológica mais promissora (NELSON; LEVY, 2011). Todavia, o uso de tetraciclinas em doses antimicrobianas pode resultar em vários efeitos colaterais indesejáveis, entre eles, reações adversas gastrointestinais e hepáticas; esses efeitos colaterais estão correlacionados a um padrão hepático de enzimas séricas elevadas, autoanticorpos e reações imunológicas, como febre, erupção cutânea e eosinofilia (LIVERTOX, 2012).

Um estudo realizado na Europa entre os anos de 2014 a 2018, conforme os dados da Rede Europeia de Vigilância do Consumo de Antimicrobianos (ESAC-Net), detectou que no ano de 2018 ocorreu aumento no consumo de tetraciclinas e diminuição do uso de outros beta-lactâmicos, principalmente cefalosporinas, e menor consumo também de quinolonas; em relação aos anfenicois, houve pouco consumo relatado no mesmo período (ROBERTSON *et al.*, 2021).

Na Tabela 11, nota-se que o Brasil no ano de 2018 contava com 448.168 profissionais médicos, sendo que mais da metade concentra-se na região Sudeste. Particularmente no estado de São Paulo, encontra-se o maior percentual por unidade federativa, correspondendo a 28,27% do total de médicos.

Tabela 11 – Quantidade de médicos no Brasil em 2018 e relação prescrições/médico/ano

	Número de médicos	Unidades vendidas (milhares)	População (milhares)	Prescrição /habitante/ano	Prescrição/médico/ ano	Número de médicos/1000 hab.
AC	966	260	869	0,30	269	1,11
AL	966	660	3.323	0,20	684	0,29
AM	4.844	660	4.081	0,16	136	1,19
AP	841	205	829	0,25	244	1,01
BA	20.708	3.863	14.813	0,26	187	1,40
CE	12.652	2.029	9.076	0,22	160	1,39
DF	13.215	1.558	2.975	0,52	118	4,44
ES	9.645	1.600	3.972	0,40	166	2,43
GO	13.360	4.036	6.921	0,58	302	1,93
MA	6.096	1.113	7.035	0,16	183	0,87
MG	48.606	12.938	21.041	0,61	266	2,31
MS	5.525	1.114	2.748	0,41	202	2,01
MT	5.436	1.263	3.442	0,37	232	1,58
PA	8.090	1.598	8.513	0,19	198	0,95
PB	6.753	2.022	3.996	0,51	299	1,69
PE	16.381	2.159	9.496	0,23	132	1,72
PI	3.860	707	3.265	0,22	183	1,18
PR	23.661	5.815	11.349	0,51	246	2,08
RJ	59.366	6.861	17.160	0,40	116	3,46
RN	5.792	1.819	3.479	0,52	314	1,66
RO	2.744	842	1.758	0,48	307	1,56
RR	816	169	577	0,29	207	1,42
RS	28.931	7.610	11.330	0,67	263	2,55
SC	15.838	3.991	7.075	0,56	252	2,24
SE	3.806	636	2.278	0,28	167	1,67
SP	126.687	25.846	45.539	0,57	204	2,78
TO	2.583	506	1.555	0,33	196	1,66
Total Geral	**448.168**	**91.880.469**	**208.494**	-	-	-

Nota – as cores representam a intensidade: vermelho (baixa), laranja (intermediária), verde (alta).
Fonte: Elaboração própria.

De certo modo no Brasil, mesmo com um crescimento progressivo direcionado a um acesso mais equilibrado nos cuidados de saúde, ainda é fortemente perceptível uma distribuição desigual de médicos no país todo (MULLACHERY; SILVER; MACINKO, 2016). Esse desequilíbrio de médicos é notado quando comparados os índices entre os estados, como exemplo, o estado do Rio de Janeiro tinha 3,75 médicos por 1.000 habitantes em 2014 (61.346 médicos e 16.369.179 habitantes), enquanto o Maranhão, o estado mais pobre do Brasil, no mesmo ano, tinha 0,79 médico por 1.000 habitantes (5.396 médicos e 6.794.301 habitantes) (SCHEFFER, 2015).

No ano de 2018 no estado do Rio de Janeiro os médicos somavam 59.366 profissionais, sendo que a população aumentou para 17.160.000 habitantes, com uma relação menor, de 3,46 médicos por 1.000 habitantes. Já o estado do Maranhão, possuía 6.096 médicos, uma população de 7.035.000 habitantes e uma relação um pouco melhor ao período anterior, sendo 0,87 médico por 1.000 habitantes. Sendo um problema antigo, já observado antes da implantação do SUS, as desigualdades na distribuição regional de médicos no Brasil, resistiram como um dos mais difíceis obstáculos ao acesso universal e equitativo na promoção da saúde (ANDRADE *et al.*, 2018).

Nas Regiões Nordeste e Norte, de fato encontramos índices inferiores a um médico por 1.000 habitantes, destacando-se o estado de Alagoas com 0,29 médicos por 1.000 habitantes, o já citado estado do Maranhão com 0,87 médicos por 1.000 habitantes e o estado do Pará com 0,95 médicos por 1.000 habitantes. No outro extremo, destacamos o Distrito Federal com a maior relação nacional, ou seja, 4,44 médicos por 1.000 habitantes. Sendo que as áreas com déficit de médicos se acumulam em áreas rurais e remotas, especialmente nas regiões Norte e Nordeste, que são as regiões com desenvolvimento econômico inferior (SANTOS *et al.*, 2017).

Com relação ao número de prescrições/médico/ano em 2018 – chama bastante a atenção, que embora o estado do Rio de Janeiro (3,46 médicos por 1.000 habitantes e 116 prescrições/médico/ano), e o Distrito Federal (4,44 médicos por 1.000 habitantes e 118 prescrições/médico/ano), pode-se notar uma relação inversa ao número de prescrições e o número de médicos nesse recorte, ou seja, nesses dois

entes da federação, o número de prescrições foi menor, mesmo tendo mais médicos por 1.000 habitantes.

O oposto pode ser verificado na Região Nordeste, onde no estado de Alagoas (0,29 médicos por 1.000 habitantes e 684 prescrições/médico/ano) e para o estado do Rio Grande do Norte (1,66 médicos por 1.000 habitantes e 314 prescrições/médico/ano). Como já mencionado, a Região Nordeste é uma das mais pobres do Brasil.

É importante destacar, que a relação de pobreza e exposição a antibióticos não se restringe a países de baixa e média renda; na Suécia, por exemplo, situações de estresse financeiro e baixo nível educacional elevaram as chances de receber prescrição de antibióticos (MANGRIO *et al.*, 2009). Já no Reino Unido, os índices mais altos de prescrição de antibióticos na atenção primária foram visualizadas em regiões carentes (COVVEY *et al.*, 2014).

Os maiores números de prescrições por médicos por ano em 2018, mesmo com menos médicos por 1.000 habitantes, ocorreu nos estados de Alagoas e Rio Grande do Norte, e pode ser um indicativo de que, por ter menos médicos nesses estados, aumenta-se a demanda de prescrições por médico, ou seja, concentrando-se os atendimentos em menos profissionais.

A escassez de médicos na atenção primária também vem ocorrendo em países de primeiro mundo, como nos Estados Unidos, com projeções de falta de profissionais entre 20.000–50.000 nos próximos anos (LONG *et al.*, 2016); isso tem implicações abrangentes, pois uma força de trabalho sólida de cuidados primários está relacionada à diminuição na mortalidade, melhoria de acesso à saúde, elevando-se a qualidade do atendimento (BASU *et al.*, 2019).

Outra possibilidade, seria da falta de manejo clinico, nessas regiões. Tem sido muito reconhecido que a atenção primária é responsável pela maior parte do consumo de antibióticos, isso devido ao fato de que cerca de 50% dos pacientes assistidos na atenção primária recebe pelo menos um antibiótico em países de baixa e média renda (SULIS *et al.*, 2020).

Uma série complexa de fatores determina a prescrição imprópria de antimicrobianos em países de baixa e média renda; estudos apontaram uma diversidade de fatores correlacionados, como falta de experiência entre os

prescritores ou prescrição rotineira em desacordo com as melhores práticas (SUY *et al.*, 2019), formação médica, supervisão e treinamento inadequados, entre outros (LIANG *et al.*, 2014).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos dados provenientes do SNGPC – foi possível conhecer o número total de unidades comerciais de antibióticos comercializadas em farmácias e drogarias do setor privado no Brasil, no recorte entre 2014-2018. As farmácias hospitalares e do setor público não são incluídas no SNGPC. Embora a implantação desse sistema tenha sido um importante passo para impedir a comercialização irregular de antimicrobianos, o sistema ainda precisa ser aprimorado.

Erros grosseiros nas quantidades de medicamentos dispensados foram encontrados. Um sistema de autogestão e autocontrole poderia emitir alertas quando da inserção de venda de medicamentos muito acima da média histórica.

Sobre o uso de antibióticos, cumpre destacar que as vendas de amoxicilina, cefalexina e azitromicina representaram mais da metade de todos os princípios ativos comercializados no período, fármacos diretamente relacionados com o uso para infecções do trato respiratório. Pôde-se notar a importante variação sazonal no consumo, muito maior nos meses mais frios do ano, principalmente nas regiões Sudeste e Sul.

Um fato que chama muito a atenção é a venda de antibióticos como o meropenem e a piperacilina em ambientes não hospitalares, pois esses fármacos são direcionados para a abordagem das infecções mais complicadas, mesmo em hospitais (antibióticos de reserva), controlados ainda pelas Comissões de Controle de Infecção Hospitalar.

Em relação às classes de antibióticos mais vendidas no período estudado, o estudo revela que a classe das penicilinas correspondeu a pouco mais que ¼ de todas as vendas, seguida pelas cefalosporinas, quinolonas e macrolídeos.

Os dados apontam que as características sociais também podem influenciar no consumo de determinados antibióticos, como demostrado através do maior consumo de metronidazol nas regiões Nordeste e Norte, regiões mais pobres e com alto índice de doenças parasitárias; também o maior consumo de sulfametoxazol na Região Norte, que pode ser associado à endemicidade que a região apresenta para outras doenças parasitárias e infecciosas.

No contexto das vendas relacionadas ao poder aquisitivo, pode-se observar que o uso de medicamentos, que deveria guardar relação com as doenças e necessidades e não com o poder aquisitivo do cidadão, ocorre de maneira contrária, onde as regiões com melhores indicadores econômicos, como Sudeste e Sul, consumiram mais antibióticos do que as regiões mais carentes. Vale ressaltar, que este estudo contemplou apenas o setor privado.

A escassez de profissionais médicos nas regiões mais pobres também soa como um sinal de alerta para as necessidades de atendimento da população. Isso pode ser observado, como por exemplo, nos estados de Alagoas e Rio Grande do Norte, que mesmo com menos médicos por 1.000 habitantes, demonstraram um maior volume de prescrições por médico por ano, em relação aos outros estados. O baixo número de médicos nesses estados, associado ao maior número de prescrições por médico, pode indicar um grande número de atendimentos por profissional, ou outra hipótese a ser considerada, seria o fato da dificuldade em obter um retorno médico, situação que pode induzir a prescrição de antibióticos.

O aumento no consumo das tetraciclinas no cenário brasileiro, é um dado preocupante, pois os prescritores têm buscado medicamentos com maior espectro de atividade, apesar de seu maior número e intensidade de efeitos adversos, o que demandaria por parte do Estado Brasileiro maiores e mais profundas intervenções para melhorar o uso de antimicrobianos.

O SNGPC talvez necessite de uma padronização na inserção de informações, para que se evite os erros de lançamentos de dados, que são muito importantes para as efetivas políticas públicas de uso racional de antimicrobianos e perfis epidemiológicos.

7 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo não contemplou a dispensação de antibióticos em instituições públicas, distribuidores e farmácias hospitalares, pois os mesmos não estão inseridos no SNGPC.

REFERÊNCIAS

ABABNEH, M.; HARPE, S.; OINONEN, M.; POLK, R. E. Trends in aminoglycoside use and gentamicin-resistant gram-negative clinical isolates in US academic medical centers: implications for antimicrobial stewardship. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 33, n. 6, p. 594-601, 2012.

ABO-SALEM, E.; FOWLER, J. C.; ATTARI, M.; COX, C. D. *et al.* Antibiotic-induced cardiac arrhythmias. **Cardiovascular therapeutics**, v. 32, n. 1, p. 19-25, 2014.

ABRAMS, E. M.; BEN-SHOSHAN, M. Delabeling penicillin allergy: Is skin testing required at all? **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 4, p. 1377, 2019.

ABUSHAHEEN, M. A.; FATANI, A. J.; ALOSAIMI, M.; MANSY, W. *et al.* Antimicrobial resistance, mechanisms and its clinical significance. **Disease-a-Month**, v. 66, n. 6, p. 100971, 2020.

AKHAVAN, B. J.; KHANNA, N. R.; VIJHANI, P. Amoxicillin. **StatPearls [Internet]**, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/. Acesso em: 01/06/2022.

ALBERTSON, T. E.; DEAN, N. C.; EL SOLH, A. A.; GOTFRIED, M. H. *et al.* Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia. **International journal of clinical practice**, v. 64, n. 3, p. 378-388, 2010.

ALJADEEAH, S.; WIRTZ, V. J.; NAGEL, E. Outpatient Antibiotic Dispensing for the Population with Government Health Insurance in Syria in 2018-2019. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 9, n. 9, p. 570, 2020.

ALLEN, N. E.; NICAS, T. I. Mechanism of action of oritavancin and related glycopeptide antibiotics. **FEMS microbiology reviews**, v. 26, n. 5, p. 511-532, 2003.

ALMALKI, Z. S.; YUE, X.; XIA, Y.; WIGLE, P. R. *et al.* Utilization, Spending, and Price Trends for Quinolones in the US Medicaid Programs: 25 Years' Experience 1991-2015. **PharmacoEconomics - open**, v. 1, n. 2, p. 123-131, 2017.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, E. A. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 171, n. 4, p. 388, 2005.

AMORIM, D.; PUGA, S.; BRAGANCA, R.; BRAGA, A. *et al.* Minocycline reduces mechanical allodynia and depressive-like behaviour in type-1 diabetes mellitus in the rat. **Behavioural brain research**, v. 327, p. 1-10, 2017.

AMSALU, A.; SAPULA, S. A.; DE BARROS LOPES, M.; HART, B. J. *et al.* Efflux pump-driven antibiotic and biocide cross-resistance in Pseudomonas aeruginosa isolated from different ecological niches: a case study in the development of multidrug resistance in environmental hotspots. **Microorganisms**, v. 8, n. 11, p. 1647, 2020.

ANDERSON, A.; BIJLMER, H.; FOURNIER, P.-E.; GRAVES, S. *et al.* Diagnosis and management of Q fever—United States, 2013: recommendations from CDC and the Q Fever Working Group. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports**, v. 62, n. 3, p. 1-29, 2013.

ANDRADE, M. V.; COELHO, A. Q.; XAVIER NETO, M.; CARVALHO, L. R. D. *et al.* Transition to universal primary health care coverage in Brazil: analysis of uptake and expansion patterns of Brazil's Family Health Strategy (1998-2012). **PloS one**, v. 13, n. 8, p. e0201723, 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico.** ANVISA. Brasília (DF) 2007.

ARGUEDAS, A.; LOAIZA, C.; RODRIGUEZ, F.; HERRERA, M. L. *et al.* Comparative Trial of 3 Days of Azithromycin Versus 10 Days of Clarithromycin in the Treatment of Children with Acute Otitis Media with Effusion. **Journal of Chemotherapy**, v. 9, n. 1, p. 44-50, 1997.

ARISTIDES DOS SANTOS, A. M.; PERELMAN, J.; JACINTO, P. D. A.; TEJADA, C. A. O. *et al.* Income-related inequality and inequity in children's health care: A longitudinal analysis using data from Brazil. **Social science & medicine (1982)**, v. 224, p. 127-137, 2019.

ASLAM, B.; WANG, W.; ARSHAD, M. I.; KHURSHID, M. *et al.* Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. **Infection and drug resistance**, v. 11, p. 1645, 2018.

AUDA, I. G.; SALMAN, I. M. A.; ODAH, J. G. Efflux pumps of Gram-negative bacteria in brief. **Gene Reports**, v. 20, p. 100666, 2020.

AUTA, A.; HADI, M. A.; OGA, E.; ADEWUYI, E. O. *et al.* Global access to antibiotics without prescription in community pharmacies: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Infection**, v. 78, n. 1, p. 8-18, 2019.

AYUKEKBONG, J. A.; NTEMGWA, M.; ATABE, A. N. The threat of antimicrobial resistance in developing countries: causes and control strategies. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 6, n. 1, p. 1-8, 2017.

BAKTHAVATCHALAM, Y. D.; PRAGASAM, A. K.; BISWAS, I.; VEERARAGHAVAN, B. Polymyxin susceptibility testing, interpretative breakpoints and resistance mechanisms: An update. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 12, p. 124-136, 2018.

BALLANTYNE, F. Cefadroxil in the treatment of skin and soft tissue infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 10, n. suppl_B, p. 143-147, 1982.

BASTOS, L. F. S.; PRAZERES, J. D. M.; GODIN, A. M.; MENEZES, R. R. *et al.* Sex-independent suppression of experimental inflammatory pain by minocycline in two mouse strains. **Neuroscience letters**, v. 553, p. 110-114, 2013.

BASU, S.; BERKOWITZ, S. A.; PHILLIPS, R. L.; BITTON, A. *et al.* Association of Primary Care Physician Supply With Population Mortality in the United States, 2005-2015. **JAMA internal medicine**, v. 179, n. 4, p. 506-514, 2019.

BAXTER, R.; RAY, G. T.; FIREMAN, B. H. Case-control study of antibiotic use and subsequent Clostridium difficile–associated diarrhea in hospitalized patients. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 29, n. 1, p. 44-50, 2008.

BERGERON, M. G.; BRUSCH, J. L.; BARZA, M.; WEINSTEIN, L. Bactericidal activity and pharmacology of cefazolin. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 4, n. 4, p. 396-401, 1973.

BERNSTEIN, S. H.; FELDMAN, H. A.; HARPER, O. F.; KLINGENSMITH, W. H. Mass oral penicillin prophylaxis in control of streptococcal disease. **AMA archives of internal medicine**, v. 93, n. 6, p. 894-898, 1954.

BETSCH, C.; ROSSMANN, C.; PLETZ, M. W.; VOLLMAR, H. C. *et al.* Increasing influenza and pneumococcal vaccine uptake in the elderly: study protocol for the multi-methods prospective intervention study Vaccination60+. **BMC Public Health**, v. 18, n. 1, p. 1-13, 2018.

BEZERRA, J. M. T.; BARBOSA, D. S.; MARTINS-MELO, F. R.; WERNECK, G. L. *et al.* Changes in malaria patterns in Brazil over 28 years (1990-2017): results from the Global Burden of Disease Study 2017. **Population health metrics**, v. 18, n. Suppl 1, p. 5-5, 2020.

BI, Y.; XIA, G.; SHI, C.; WAN, J. *et al.* Therapeutic strategies against bacterial biofilms. **Fundamental Research**, v. 1, n. 2, p. 193-212, 2021.

BIGGS, B. A.; KUCERS, A. Penicillins and related drugs. **Medical Journal of Australia**, v. 145, n. 11-12, p. 607-611, 1986.

BIGGS, H. M.; BEHRAVESH, C. B.; BRADLEY, K. K.; DAHLGREN, F. S. *et al.* Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis—United States: A practical guide for health care and public health professionals. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports**, v. 65, n. 2, p. 1-44, 2016.

BLUMENTHAL, K. G.; HUEBNER, E. M.; FU, X.; LI, Y. *et al.* Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. **The journal of allergy and clinical immunology. In practice**, v. 7, n. 7, p. 2411-2414.e2411, 2019.

BORG, M. A. National cultural dimensions as drivers of inappropriate ambulatory care consumption of antibiotics in Europe and their relevance to awareness campaigns. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 3, p. 763-767, 2012.

BRADLEY, J. S.; BYINGTON, C. L.; SHAH, S. S.; ALVERSON, B. *et al.* The management of community-acquired pneumonia in infants and children older than 3 months of age: clinical practice guidelines by the Pediatric Infectious Diseases Society and the Infectious Diseases Society of America. **Clinical infectious diseases**, v. 53, n. 7, p. e25-e76, 2011.

BRADLEY, M. S.; BEIGI, R. H.; SHEPHERD, J. P. A cost-minimization analysis of treatment options for postmenopausal women with dysuria. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**, v. 221, n. 5, p. 505.e501-505.e507, 2019.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância, Sanitária (ANVISA). **Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico.** ANVISA. Brasília (DF) 2007a.

BRASIL. 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 da República Federativa do Brasil**, p. 62-62, 2007b.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA – 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 da República Federativa do Brasil**, p. 76-77, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 22, DE 29 DE ABRIL DE 2014. Dispõe sobre o Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados – SNGPC, revoga a Resolução de Diretoria Colegiada nº 27, de 30 de março de 2007, e dá outras providências. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil,** p. 73, 2014.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 471, de 23 de fevereiro de 2021. Dispõe sobre os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, listadas em Instrução Normativa específica. **Diário Oficial da União da República Federativa do Brasil,** p. 86-86, 2021.

BREIJYEH, Z.; JUBEH, B.; KARAMAN, R. Resistance of Gram-Negative Bacteria to Current Antibacterial Agents and Approaches to Resolve It. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 6, p. 1340, 2020.

BRIGHT, G. M.; NAGEL, A. A.; BORDNER, J.; DESAI, K. A. *et al.* Synthesis, in vitro and in vivo activity of novel 9-deoxo-9a-AZA-9a-homoerythromycin A derivatives; a new class of macrolide antibiotics, the azalides. **The Journal of antibiotics**, v. 41, n. 8, p. 1029-1047, 1988.

BROLUND, A.; LAGERQVIST, N.; BYFORS, S.; STRUELENS, M. J. *et al.* Worsening epidemiological situation of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe, assessment by national experts from 37 countries, July 2018. **Eurosurveillance**, v. 24, n. 9, p. 1900123, 2019.

BRUNTON, L. L.; HILAL-DANDAN, R.; KNOLLMANN, B. C. **Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics**. McGraw-Hill Education New York, 2018. 1259584739.

BRUNTON, L. L.; LAZO, J.; PARKER, K. Protein synthesis inhibitors and miscellaneous antibacterial agents. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics11**, p. 1173-1202, 2006.

BUI, T.; PREUSS, C. V. Cephalosporins. **StatPearls [Internet]**, 2020. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/. Acesso em: 01/06/2022.

BUSH, K.; BRADFORD, P. A. β-Lactams and β-lactamase inhibitors: an overview. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 6, n. 8, p. a025247, 2016.

BUTLER, C. C.; GILLESPIE, D.; WHITE, P.; BATES, J. *et al.* C-reactive protein testing to guide antibiotic prescribing for COPD exacerbations. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 2, p. 111-120, 2019.

CARDOSO, A. D. S. T.; SOUZA, G. S.; COSTA, E. A.; ARAÚJO, P. S. *et al.* Desabastecimento da penicilina e impactos para a saúde da população. **Salvador, BA: Observatório de Análise Política em Saúde**, 2017.

CENTERS FOR DISEASE, (CDC). **Antibiotic resistance threats in the United States, 2013**. US Department of Health and Human Services, Atlanta 2013.

CENTERS FOR DISEASE, (CDC). PREVENTION. **Antibiotic resistance threats in the United States, 2019**. US Department of Health and Human Services Atlanta, 2019.

CHO, Y.; BADVE, S. V.; HAWLEY, C. M.; MCDONALD, S. P. *et al.* Seasonal variation in peritoneal dialysis-associated peritonitis: a multi-centre registry study. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. 5, p. 2028-2036, 2012.

CHUC, N. T. K.; HOA, N. P.; HOA, N. Q.; NGUYEN, N. T. T. *et al.* Antibiotic sales in rural and urban pharmacies in northern Vietnam: an observational study. **BMC Pharmacology and Toxicology**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2014.

CLANCY, C. J.; SCHWARTZ, I. S.; KULA, B.; NGUYEN, M. H., 2021, **Bacterial superinfections among persons with coronavirus disease 2019: a comprehensive review of data from postmortem studies**. Oxford University Press US. ofab065.

CLAVENNA, A.; SEQUI, M.; BONATI, M. Differences in the drug prescriptions to children by Italian paediatricians and general practitioners. **European journal of clinical pharmacology**, v. 66, n. 5, p. 519-524, 2010.

COENEN, S.; FERECH, M.; DVORAKOVA, K.; HENDRICKX, E. *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 413-417, 2006.

COENEN, S.; MULLER, A.; ADRIAENSSENS, N.; VANKERCKHOVEN, V. *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient parenteral antibiotic treatment in Europe. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 64, n. 1, p. 200-205, 2009.

COLLINS, J. M.; DENNIS, E. E.; GREEN, M. W.; GREENE, E. M. Patient self-prescription and antimicrobial stewardship: Considerations for primary care. **Journal of the American Pharmacists Association**, v. 60, n. 5, p. e40-e43, 2020.

CONNOLLY, L. E.; RIDDLE, V.; CEBRIK, D.; ARMSTRONG, E. S. *et al.* A multicenter, randomized, double-blind, phase 2 study of the efficacy and safety of plazomicin compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary tract infection and acute pyelonephritis. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 62, n. 4, p. e01989-01917, 2018.

COOK, M. N. Estimating national drug consumption using data at different points in the pharmaceutical supply chain. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 15, n. 10, p. 754-757, 2006.

CORSON, A. H.; MYERS, B. E.; DINGES, W. L. Why isn't cefadroxil used more often? **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 73, n. 11, p. 754-755, 2016.

COSTA, K. S.; PAGANELLI, M. O.; SOEIRO, O. M.; DE ARAÚJO, S. Q. *et al.* Serviços farmacêuticos na atenção básica a saúde. **CUIDADO FARMACÊUTICO NA ATENÇÃO BÁSICA**, p. 53, 2015.

COVVEY, J. R.; JOHNSON, B. F.; ELLIOTT, V.; MALCOLM, W. *et al.* An association between socioeconomic deprivation and primary care antibiotic prescribing in Scotland. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 69, n. 3, p. 835-841, 2014.

CRISTOBAL, R.; OGHALAI, J. S. Hearing loss in children with very low birth weight: current review of epidemiology and pathophysiology. **Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition**, v. 93, n. 6, p. F462-F468, 2008.

DA SILVA, P. S. L.; ARAÚJO, D. M.; ALVES, A. S. S.; DE FRANÇA LEITE, A. R. *et al.* Possíveis interações fármaco-nutrientes em crianças e idosos hospitalizados. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 10, p. e9839109263-e9839109263, 2020.

DAVIS, R.; MARKHAM, A.; BALFOUR, J. A. Ciprofloxacin. **Drugs**, v. 51, n. 6, p. 1019-1074, 1996.

DE LIMA CALDAS, E.; BARBOSA CHECCO, G.; JAYO, M. Para superar o déficit de saneamento básico no Brasil: papel potencial das tecnologias apropriadas. **Desarrollo local sostenible**, 2019.

DE SOUZA, H. P.; DE OLIVEIRA, W. T. G. H.; DOS SANTOS, J. P. C.; TOLEDO, J. P. *et al.* Infectious and parasitic diseases in Brazil, 2010 to 2017: considerations for surveillanceEnfermedades infecciosas y parasitarias en Brasil de 2010 a 2017: aspectos para la vigilancia sanitaria. **Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health**, v. 44, p. e10-e10, 2020.

DELSORS, E.; MONSÓ, F.; LÓPEZ-ROMÁN, F. J.; MENÁRGUEZ-PUCHE, J. F. *et al.* Changes in antibiotic prescription following an education strategy for acute respiratory infections. **NPJ primary care respiratory medicine**, v. 31, n. 1, p. 34-34, 2021.

DESCHEPPER, R.; GRIGORYAN, L.; LUNDBORG, C. S.; HOFSTEDE, G. *et al.* Are cultural dimensions relevant for explaining cross-national differences in antibiotic use in Europe? **BMC health services research**, v. 8, n. 1, p. 1-9, 2008.

DESCHEPPER, R.; VANDER STICHELE, R. H.; HAAIJER-RUSKAMP, F. M. Cross-cultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and a Dutch city. **Patient education and counseling**, v. 48, n. 2, p. 161-169, 2002.

DICKSON, S. D.; SALAZAR, K. C. Diagnosis and Management of Immediate Hypersensitivity Reactions to Cephalosporins. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, v. 45, n. 1, p. 131-142, 2013/08/01 2013.

DIOGÈNE, E.; FIGUERAS, A. What public policies have been more effective in promoting rational prescription of drugs? **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 65, n. 5, p. 387, 2011.

DO RÊGO, M. M.; COMARELLA, L. O papel da análise farmacêutica da prescrição médica hospitalar. **Saúde e Desenvolvimento**, v. 6, n. 4, 2015.

ĐOKIĆ, S. From erythromycin to azithromycin—From macrolides to azalides. **PLIVA Saopć.**, v. 31, p. 1-2, 1988.

DOLK, F. C. K.; POUWELS, K. B.; SMITH, D. R. M.; ROBOTHAM, J. V. *et al.* Antibiotics in primary care in England: which antibiotics are prescribed and for which conditions? **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. suppl_2, p. ii2-ii10, 2018.

DOS SANTOS DELGADO, A. F.; VRIESMANN, L. C. O perfil da automedicação na sociedade brasileira. **Revista Saúde e Desenvolvimento**, v. 12, n. 11, p. 57-75, 2018.

DOUGHERTY, T. J.; PUCCI, M. J. **Antibiotic discovery and development**. Springer Science & Business Media, 2011. 1461413990.

DRUMMOND, E. D.; SIMÕES, T. C.; ANDRADE, F. B. D. Acesso da população brasileira adulta a medicamentos prescritos. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 21, 2018.

DURKIN, M. J.; DICKS, K. V.; BAKER, A. W.; MOEHRING, R. W. *et al.* Postoperative infection in spine surgery: does the month matter? **Journal of Neurosurgery: Spine**, v. 23, n. 1, p. 128-134, 2015.

DURKIN, M. J.; JAFARZADEH, S. R.; HSUEH, K.; SALLAH, Y. H. *et al.* Outpatient Antibiotic Prescription Trends in the United States: A National Cohort Study. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 39, n. 5, p. 584-589, 2018.

DUT, R.; KOCAGÖZ, S. Clinical signs and diagnostic tests in acute respiratory infections. **The Indian Journal of Pediatrics**, v. 83, n. 5, p. 380-385, 2016.

EBER, M. R.; SHARDELL, M.; SCHWEIZER, M. L.; LAXMINARAYAN, R. *et al.* Seasonal and temperature-associated increases in gram-negative bacterial bloodstream infections among hospitalized patients. **PloS one**, v. 6, n. 9, p. e25298, 2011.

ELIAKIM-RAZ, N.; LADOR, A.; LEIBOVICI-WEISSMAN, Y.; ELBAZ, M. *et al.* Efficacy and safety of chloramphenicol: joining the revival of old antibiotics? Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 4, p. 979-996, 2015.

ELONG EKAMBI, G.-A.; OKALLA EBONGUE, C.; PENDA, I. C.; NNANGA NGA, E. *et al.* Knowledge, practices and attitudes on antibiotics use in Cameroon: Self-medication and prescription survey among children, adolescents and adults in private pharmacies. **PloS one**, v. 14, n. 2, p. e0212875, 2019.

ELSEVIERS, M. M.; FERECH, M.; VANDER STICHELE, R. H.; GOOSSENS, H. *et al.* Antibiotic use in ambulatory care in Europe (ESAC data 1997–2002): trends, regional differences and seasonal fluctuations. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 16, n. 1, p. 115-123, 2007.

EMMERICK, I. C. M.; CAMPOS, M. R.; LUIZA, V. L.; CHAVES, L. A. *et al.* Retrospective interrupted time series examining hypertension and diabetes medicines usage following changes in patient cost sharing in the 'Farmácia Popular'programme in Brazil. **BMJ open**, v. 7, n. 11, p. e017308, 2017.

ENGLISH, M.; MOHAMMED, S.; ROSS, A.; NDIRANGU, S. *et al.* A randomised, controlled trial of once daily and multi-dose daily gentamicin in young Kenyan infants. **Archives of disease in childhood**, v. 89, n. 7, p. 665-669, 2004.

ERNST, M. E.; ERNST, E. J.; KLEPSER, M. E. Levofloxacin and trovafloxacin: the next generation of fluoroquinolones? **American journal of health-system pharmacy**, v. 54, n. 22, p. 2569-2584, 1997.

ESTRADA, V.; SANTIAGO, E.; CABEZAS, I.; COTANO, J. L. *et al.* Tolerability of IM penicillin G benzathine diluted or not with local anesthetics, or different gauge needles for syphilis treatment: a randomized clinical trial. **BMC infectious diseases**, v. 19, n. 1, p. 883-883, 2019.

FALAGAS, M. E.; ATHANASAKI, F.; VOULGARIS, G. L.; TRIARIDES, N. A. *et al.* Resistance to fosfomycin: mechanisms, frequency and clinical consequences. **International journal of antimicrobial agents**, v. 53, n. 1, p. 22-28, 2019.

FALAGAS, M. E.; PEPPAS, G.; MATTHAIOU, D. K.; KARAGEORGOPOULOS, D. E. *et al.* Effect of meteorological variables on the incidence of lower urinary tract infections. **European journal of clinical microbiology & infectious diseases**, v. 28, n. 6, p. 709-712, 2009.

FANG, G. D.; BRENNEN, C.; WAGENER, M.; SWANSON, D. *et al.* Use of ciprofloxacin versus use of aminoglycosides for therapy of complicated urinary tract infection: prospective, randomized clinical and pharmacokinetic study. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 35, n. 9, p. 1849-1855, 1991.

FERECH, M.; COENEN, S.; MALHOTRA-KUMAR, S.; DVORAKOVA, K. *et al.* European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 58, n. 2, p. 401-407, 2006.

FERNANDES, D. A. A dignidade da pessoa humana: acesso a medicamentos e sua adequação estatal. **Revista de Direito**, v. 12, n. 01, p. 01-29, 2020.

FERNANDES, M.; LEITE, A.; BASTO, M.; NOBRE, M. A. *et al.* Non-adherence to antibiotic therapy in patients visiting community pharmacies. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 1, p. 86-91, 2014/02/01 2014.

FERNÁNDEZ-URRUSUNO, R.; MESEGUER BARROS, C. M.; ANAYA-ORDÓÑEZ, S.; BORREGO IZQUIERDO, Y. *et al.* Patients receiving a high burden of antibiotics in the community in Spain: a cross-sectional study. **Pharmacology research & perspectives**, v. 9, n. 1, p. e00692-e00692, 2021.

FIESE, E. F.; STEFFEN, S. H. Comparison of the acid stability of azithromycin and erythromycin A. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 25, n. suppl_A, p. 39-47, 1990.

FINNERAN, M. M.; SMITH, D. D.; BUHIMSCHI, C. S. Cost Analysis of Azithromycin versus Erythromycin in Pregnancies Complicated by Preterm Premature Rupture of Membranes. **Am J Perinatol**, v. 36, n. 01, p. 105-110, 2019.

FLEMING-DUTRA, K. E.; DEMIRJIAN, A.; BARTOCES, M.; ROBERTS, R. M. *et al.* Variations in Antibiotic and Azithromycin Prescribing for Children by Geography and Specialty-United States, 2013. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 37, n. 1, p. 52-58, 2018.

FLEMING-DUTRA, K. E.; HERSH, A. L.; SHAPIRO, D. J.; BARTOCES, M. *et al.* Prevalence of inappropriate antibiotic prescriptions among US ambulatory care visits, 2010-2011. **Jama**, v. 315, n. 17, p. 1864-1873, 2016.

FODOR, A.; ABATE, B. A.; DEÁK, P.; FODOR, L. *et al.* Multidrug Resistance (MDR) and Collateral Sensitivity in Bacteria, with Special Attention to Genetic and Evolutionary Aspects and to the Perspectives of Antimicrobial Peptides-A Review. **Pathogens**, v. 9, n. 7, Jun 29 2020.

FOOD, U. S. Drug Administration. 2017 Summary Report on Antimicrobials Sold or Distributed for Use in Food-Producing Animals. **US Food & Drug Administration: Tulsa, OK, USA**, 2018.

FOOD, U. S.; DRUG, A. FDA Drug Safety Communication: Azithromycin (Zithromax or Zmax) and the risk of potentially fatal heart rhythms. **US Food and Drug Administration, Silver Spring, MD**, 2013.

FORESTIER, E.; PACCALIN, M.; ROUBAUD-BAUDRON, C.; FRAISSE, T. *et al.* Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 21, n. 4, p. 370-e371, 2015.

FRANCIS, N. A.; GILLESPIE, D.; NUTTALL, J.; HOOD, K. *et al.* Delayed antibiotic prescribing and associated antibiotic consumption in adults with acute cough. **British Journal of General Practice**, v. 62, n. 602, p. e639, 2012.

FUDA, C.; SUVOROV, M.; VAKULENKO, S. B.; MOBASHERY, S. The basis for resistance to β-lactam antibiotics by penicillin-binding protein 2a of methicillin-resistant Staphylococcus aureus. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 39, p. 40802-40806, 2004.

FUNCIA, F. R.; OCKE-REIS, C. O. Efeitos da política de austeridade fiscal sobre o gasto público federal em saúde. **Rossi P, Dweck E, Oliveira ALM, organizadores. Economia para poucos: impactos sociais da austeridade e alternativas para o Brasil. São Paulo: Autonomia Literária**, p. 83-97, 2018.

GAILLARD, T.; BRIOLANT, S.; MADAMET, M.; PRADINES, B. The end of a dogma: the safety of doxycycline use in young children for malaria treatment. **Malaria journal**, v. 16, n. 1, p. 148-148, 2017.

GARCÍA-CARBONELL, M. C.; GRANERO, L.; TORRES-MOLINA, F.; ARISTORENA, J.-C. *et al.* Nonlinear pharmacokinetics of cefadroxil in the rat. **Drug metabolism and disposition**, v. 21, n. 2, p. 215-217, 1993.

GARCIA, L. P.; SANT'ANNA, A. C.; MAGALHÃES, L. C. G. D.; FREITAS, L. R. S. D. *et al.* Gastos das famílias brasileiras com medicamentos segundo a renda familiar: análise da Pesquisa de Orçamentos Familiares de 2002-2003 e de 2008-2009. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 29, p. 1605-1616, 2013.

GARNER, S. E.; EADY, A.; BENNETT, C.; NEWTON, J. N. *et al.* Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 8, 2012.

GEBREYOHANNES, G.; NYERERE, A.; BII, C.; SBHATU, D. B. Challenges of intervention, treatment, and antibiotic resistance of biofilm-forming microorganisms. **Heliyon**, v. 5, n. 8, p. e02192, 2019.

GĘDAS, A.; OLSZEWSKA, M. A. Biofilm formation and resistance. *In*: **Recent Trends in Biofilm Science and Technology**: Elsevier, 2020. p. 1-21.

GHOSH, C.; SARKAR, P.; ISSA, R.; HALDAR, J. Alternatives to conventional antibiotics in the era of antimicrobial resistance. **Trends in microbiology**, v. 27, n. 4, p. 323-338, 2019.

GILBERT, D. N. Aminoglycosides. **Mandell, Douglas, and Bennett's Principle and Practice of Infectious Diseases**, 2000.

GJESSING, K.; LUDVIGSSON, J.; FARESJÖ, Å. O.; FARESJÖ, T. Using early childhood infections to predict late childhood antibiotic consumption: a prospective cohort study. **BJGP open**, v. 4, n. 5, p. bjgpopen20X101085, 2020.

GLASS, S. K.; PEARL, D. L.; MCEWEN, S. A.; FINLEY, R. Canadian province-level risk factor analysis of macrolide consumption patterns (2000–2006). **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 1, p. 148-155, 2010.

GOODLET, K. J.; BENHALIMA, F. Z.; NAILOR, M. D. A Systematic Review of Single-Dose Aminoglycoside Therapy for Urinary Tract Infection: Is It Time To Resurrect an Old Strategy? **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 63, n. 1, p. e02165-02118, 2018.

GOWRI, S.; MEHTA, D.; KANNAN, S. Antibiotic use in dentistry: A cross-sectional survey from a developing country. **Journal of Orofacial Sciences**, v. 7, n. 2, p. 90, 2015.

GUIMARAES, K. Why is the world suffering from a penicllin shortage. **Al Jazeera, Availabe at: https://www.aljazeera.com/features/2017/5/21/why-is-the-world-suffering-from-a-penicillin-shortage**, 2022, n. 2022/25/08, 2017.

HAND, R. M.; SALMAN, S.; NEWALL, N.; VINE, J. *et al.* A population pharmacokinetic study of benzathine benzylpenicillin G administration in children and adolescents with rheumatic heart disease: new insights for improved secondary prophylaxis strategies. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 7, p. 1984-1991, 2019.

HAUSMAN, M. S. Treatment of urinary tract infections with cefadroxil, a new cephalosporin. **The Journal of international medical research**, v. 8, n. Suppl 1, p. 21-28, 1980.

HAYWARD, R. S.; HARDING, J.; MOLLOY, R.; LAND, L. *et al.* Adverse effects of a single dose of gentamicin in adults: a systematic review. **British journal of clinical pharmacology**, v. 84, n. 2, p. 223-238, 2018.

HERNANDO-AMADO, S.; BLANCO, P.; ALCALDE-RICO, M.; CORONA, F. *et al.* Multidrug efflux pumps as main players in intrinsic and acquired resistance to antimicrobials. **Drug Resistance Updates**, v. 28, p. 13-27, 2016.

HICKS, L. A.; BARTOCES, M. G.; ROBERTS, R. M.; SUDA, K. J. *et al.* US outpatient antibiotic prescribing variation according to geography, patient population, and provider specialty in 2011. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 9, p. 1308-1316, 2015.

HORVAT, O.; MIJATOVIĆ, V.; MILIJASEVIĆ, B.; TOMAS, A. *et al.* Are There Striking Differences in Outpatient Use of Antibiotics Between South Backa District, Serbia, and Some Scandinavian Countries? **Frontiers in public health**, v. 6, p. 91-91, 2018.

HORVAT, O.; SABO, A.; UKROPINA, M.; MIJATOVIC, V. ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF UROPATHOGENS IN OUTPATIENTS IN NORTHERN SERBIA: P215. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 109, 2011.

HØYE, S.; FRICH, J.; LINDBŒK, M. Delayed prescribing for upper respiratory tract infections: a qualitative study of GPs' views and experiences. **British Journal of General Practice**, v. 60, n. 581, p. 907, 2010.

IBGE. Pesquisa de orçamentos familiares 2017-2018: primeiros resultados. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Coordenação de Trabalho e Rendimento**. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. 2019a

IBGE. Pesquisa Nacional por amostra de domicílios contínua. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Rio de Janeiro: IBGE: 1-16 p. 2019b.

JAMPILEK, J. Drug repurposing to overcome microbial resistance. **Drug Discovery Today**, 2022/05/11.

JELIĆ, D.; ANTOLOVIĆ, R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 5, n. 3, p. 29, 2016.

JELIĆ, D.; MUTAK, S.; LAZAREVSKI, G. The azithromycin success story. **Medicinal chemistry in drug discovery: design, synthesis and screening**, p. 1-16, 2013.

JIANG, M.; KARASAWA, T.; STEYGER, P. S. Aminoglycoside-Induced Cochleotoxicity: A Review. **Frontiers in cellular neuroscience**, v. 11, p. 308-308, 2017.

KABBANI, S.; HERSH, A. L.; SHAPIRO, D. J.; FLEMING-DUTRA, K. E. *et al.* Opportunities to improve fluoroquinolone prescribing in the United States for adult ambulatory care visits. **Clinical Infectious Diseases**, v. 67, n. 1, p. 134-136, 2018.

KALUNGIA, A.; GODMAN, B. Nonprescription antibiotic sales in China and the implications. **Lancet Infectious Diseases**, 2019.

KAMINSZCZIK, I. Treatment of acute and chronic sinusitis with cefadroxil. **Drugs**, v. 32, n. 3, p. 33-38, 1986.

KANOH, S.; RUBIN, B. K. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. **Clinical microbiology reviews**, v. 23, n. 3, p. 590, 2010.

KASHIWASE, H. **Open defecation nearly halved since 2000 but is still practiced by 670 million**. 2020.

KAUSHIK, D.; MOHAN, M.; BORADE, D. M.; SWAMI, O. C. Ampicillin: rise fall and resurgence. **Journal of clinical and diagnostic research : JCDR**, v. 8, n. 5, p. ME01-ME03, 2014.

KING, L. M.; TALLEY, P.; KAINER, M. A.; EVANS, C. D. *et al.* Inappropriate ceftriaxone use in outpatient acute respiratory infection management. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 40, n. 4, p. 487-490, 2019a.

KING, L. M.; TALLEY, P.; KAINER, M. A.; EVANS, C. D. *et al.* Inappropriate ceftriaxone use in outpatient acute respiratory infection management. **Infection control and hospital epidemiology**, v. 40, n. 4, p. 487-490, 2019b.

KINGSTON, M.; FRENCH, P.; HIGGINS, S.; MCQUILLAN, O. *et al.* UK national guidelines on the management of syphilis 2015. **International journal of STD & AIDS**, v. 27, n. 6, p. 421-446, 2016.

KLEIN, E. Y.; VAN BOECKEL, T. P.; MARTINEZ, E. M.; PANT, S. *et al.* Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 15, p. E3463-E3470, 2018.

KLEIN, N. C.; CUNHA, B. A. Third-generation cephalosporins. **Medical Clinics of North America**, v. 79, n. 4, p. 705-719, 1995/01/01/ 1995.

KLERIS, R.; TANG, M.; RADOJICIC, C.; LUGAR, P. L. Pricking away at penicillin allergy with a dedicated outpatient clinic. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 4, p. 1358-1359.e1351, 2019.

KLEVENS, R. M.; CATEN, E.; OLESEN, S. W.; DEMARIA, A. *et al.*, 2019, Outpatient antibiotic prescribing in Massachusetts, 2011–2015. **Oxford University Press US**, v.6, n. 5, p. 169, 2019.

KNEZEVIC, B.; SPRIGG, D.; SEET, J.; TREVENEN, M. *et al.* The revolving door: antibiotic allergy labelling in a tertiary care centre. **Internal medicine journal**, v. 46, n. 11, p. 1276-1283, 2016.

KOTEVA, K.; COX, G.; KELSO, J. K.; SURETTE, M. D. *et al.* Rox, a Rifamycin Resistance Enzyme with an Unprecedented Mechanism of Action. **Cell Chemical Biology**, v. 25, n. 4, p. 403-412.e405, 2018.

KOTRA, L. P.; HADDAD, J.; MOBASHERY, S. Aminoglycosides: perspectives on mechanisms of action and resistance and strategies to counter resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 44, n. 12, p. 3249-3256, 2000.

KUMAR, A.; SCHWEIZER, H. P. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 10, p. 1486-1513, 2005.

LAMBERT, P. A. Bacterial resistance to antibiotics: modified target sites. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 10, p. 1471-1485, 2005.

LASHINSKY, J. N.; HENIG, O.; POGUE, J. M.; KAYE, K. S. Minocycline for the Treatment of Multidrug and Extensively Drug-Resistant A. baumannii: A Review. **Infectious diseases and therapy**, v. 6, n. 2, p. 199-211, 2017.

LAXMINARAYAN, R.; CHAUDHURY, R. R. Antibiotic resistance in India: drivers and opportunities for action. **PLoS medicine**, v. 13, n. 3, p. e1001974, 2016.

LAXMINARAYAN, R.; DUSE, A.; WATTAL, C.; ZAIDI, A. K. M. *et al.* Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet infectious diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, 2013.

LAXMINARAYAN, R.; DUSE, A.; WATTAL, C.; ZAIDI, A. K. M. *et al.* Antibiotic resistance—the need for global solutions. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 13, n. 12, p. 1057-1098, 2013.

LEBEL, M. Ciprofloxacin: Chemistry, Mechanism of Action, Resistance, Antimicrobial Spectrum, Pharmacokinetics, Clinical Trials, and Adverse Reactions. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 8, n. 1, p. 3-30, 1988.

LEEKHA, S.; TERRELL, C. L.; EDSON, R. S. General principles of antimicrobial therapy. **Mayo Clinic proceedings**, v. 86, n. 2, p. 156-167, 2011.

LEMIENGRE, M. B.; VERBAKEL, J. Y.; COLMAN, R.; VAN ROY, K. *et al.* Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial. **Scandinavian journal of primary health care**, v. 36, n. 4, p. 423-436, 2018.

LEUNG, A. K. C.; WONG, A. H. C.; HON, K. L. Community-Acquired Pneumonia in Children. **Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov**, v. 12, n. 2, p. 136-144, 2018.

LI, G.; JACKSON, C.; BIELICKI, J.; ELLIS, S. *et al.* Global sales of oral antibiotics formulated for children. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 98, n. 7, p. 458-466, 2020.

LIANG, X.; XIA, T.; ZHANG, X.; JIN, C. Governance structure reform and antibiotics prescription in community health centres in Shenzhen, China. **Family practice**, v. 31, n. 3, p. 311-318, 2014.

LIEBANA, E.; CARATTOLI, A.; COQUE, T. M.; HASMAN, H. *et al.* Public health risks of enterobacterial isolates producing extended-spectrum β-lactamases or AmpC β-lactamases in food and food-producing animals: an EU perspective of epidemiology, analytical methods, risk factors, and control options. **Clinical infectious diseases**, v. 56, n. 7, p. 1030-1037, 2013.

LIMA, L. M.; SILVA, B. N. M. D.; BARBOSA, G.; BARREIRO, E. J. β-lactam antibiotics: An overview from a medicinal chemistry perspective. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 208, p. 112829, 2020.

LIMB, C. J.; LUSTIG, L. R.; KLEIN, J. O. Acute otitis media in adults. **UpToDate. 2017th ed. Wolters Kluwer**, p. 1-28, 2017.

LIU, J. Tackling the global non-prescription use of antibiotics. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 2, p. 169-170, 2020.

LIVERTOX, B. **Clinical and research information on drug-induced liver injury** [Internet]. Bethesda: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Ritonavir [updated 2017 Sep 1]. 2012.

LONG, T.; CHAIYACHATI, K.; BOSU, O.; SIRCAR, S. *et al.* Why aren't more primary care residents going into primary care? A qualitative study. **Journal of general internal medicine**, v. 31, n. 12, p. 1452-1459, 2016.

LV, X.; ZHONG, G.; YAO, H.; WU, J. *et al.* Bioequivalence of cefalexin in healthy Chinese subjects. **Int J Clin Pharmacol Ther**, v. 59, n. 11, p. 725-733, Nov 2021.

MACY, E.; NGOR, E. W. Safely diagnosing clinically significant penicillin allergy using only penicilloyl-poly-lysine, penicillin, and oral amoxicillin. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 1, n. 3, p. 258-263, 2013.

MAHASHUR, A. Management of lower respiratory tract infection in outpatient settings: Focus on clarithromycin. **Lung India : official organ of Indian Chest Society**, v. 35, n. 2, p. 143-149, Mar-Apr 2018.

MANDELL, L. A.; WUNDERINK, R. G.; ANZUETO, A.; BARTLETT, J. G. *et al.* Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. **Clinical infectious diseases**, v. 44, n. Supplement_2, p. S27-S72, 2007.

MANGRIO, E.; WREMP, A.; MOGHADDASSI, M.; MERLO, J. *et al.* Antibiotic use among 8-month-old children in Malmö, Sweden–in relation to child characteristics and parental sociodemographic, psychosocial and lifestyle factors. **BMC pediatrics**, v. 9, n. 1, p. 1-6, 2009.

MARCHITTO, M. C.; PETRONE, D.; GRADON, J. D. Almost Killed by Love: A Cautionary Coital Tale. **The American Journal of Medicine**, v. 132, n. 8, p. e650-e651, 2019.

MARGARETE DO SOCORRO, M. G.; VIEIRA, J. L. F.; MACHADO, R. L. D.; NACHER, M. *et al.* Efficacy in the treatment of malaria by Plasmodium vivax in Oiapoque, Brazil, on the border with French Guiana: the importance of control over external factors. **Malaria journal**, v. 14, n. 1, p. 1-8, 2015.

MARSHALL, B. M.; LEVY, S. B. Food animals and antimicrobials: impacts on human health. **Clinical microbiology reviews**, v. 24, n. 4, p. 718-733, 2011.

MARTIN, A.; FAHRBACH, K.; ZHAO, Q.; LODISE, T., 2018, **Association between carbapenem resistance and mortality among adult, hospitalized patients with serious infections due to Enterobacteriaceae: results of a systematic literature review and meta-analysis**. Oxford University Press US. ofy150.

MARTINEZ, E. P.; CEPEDA, M.; JOVANOSKA, M.; BRAMER, W. M. *et al.* Seasonality of antimicrobial resistance rates in respiratory bacteria: A systematic review and meta-analysis. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0221133-e0221133, 2019.

MARTINEZ, R. New Trends in Paracoccidioidomycosis Epidemiology. **Journal of fungi (Basel, Switzerland)**, v. 3, n. 1, p. 1, 2017.

MASOCHA, W. Paclitaxel-induced hyposensitivity to nociceptive chemical stimulation in mice can be prevented by treatment with minocycline. **Scientific reports**, v. 4, n. 1, p. 1-5, 2014.

MAUBEC, E.; WOLKENSTEIN, P.; LORIOT, M.-A.; WECHSLER, J. *et al.* Minocycline-induced DRESS: evidence for accumulation of the culprit drug. **Dermatology**, v. 216, n. 3, p. 200-204, 2008.

MAZZEI, T.; MINI, E.; NOVELLI, A.; PERITI, P. Chemistry and mode of action of macrolides. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 31, n. suppl_C, p. 1-9, 1993.

MCGLONE, A.; CRANSWICK, N. Evidence behind the WHO guidelines: Hospital care for children: what is the evidence of safety of gentamicin use in children? **Journal of tropical pediatrics**, v. 54, n. 5, p. 291-293, 2008.

MEI, X.-P.; SAKUMA, Y.; XIE, C.; WU, D. *et al.* Depressing interleukin-1β contributed to the synergistic effects of tramadol and minocycline on spinal nerve ligation-induced neuropathic pain. **Neurosignals**, v. 22, n. 1, p. 30-42, 2014.

MENDELSON, M. BSAC Vanguard Series: Inequality and antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 77, n. 2, p. 277-278, 2022.

MENDES, E. V. As redes de atenção à saúde. **Ciência & saúde coletiva**, v. 15, p. 2297-2305, 2010.

MENEZES, V. M.; SOARES, B. G. O.; FONTES, C. J. F. Drugs for treating paracoccidioidomycosis. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2006, n. 2, p. CD004967-CD004967, 2006.

METLAY, J. P.; WATERER, G. W.; LONG, A. C.; ANZUETO, A. *et al.* Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. **American journal of respiratory and critical care medicine**, v. 200, n. 7, p. e45-e67, 2019.

MEYER, S.; GORDON, R. L.; ROBIN, G. C. Case report. The pathogenesis of neurovascular complications following penicillin injection. **Journal of pediatric orthopedics**, v. 1, n. 2, p. 215-218, 1981.

MINGEOT-LECLERCQ, M. P.; GLUPCZYNSKI, Y.; TULKENS, P. M. Aminoglycosides: activity and resistance. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 43, n. 4, p. 727-737, 1999.

MIRAKIAN, R.; LEECH, S. C.; KRISHNA, M. T.; RICHTER, A. G. *et al.* Management of allergy to penicillins and other beta-lactams. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 45, n. 2, p. 300-327, 2015.

MISTRY, A.; MASKILL, D.; CORPS, C.; SAVIC, S. *et al.*, **Feasibility and utility of testing for penicillin allergy status in patients attending for elective surgery**. WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA. 1626-1626.

MOGLE, B. T.; STEELE, J. M.; THOMAS, S. J.; BOHAN, K. H. *et al.* Clinical review of delafloxacin: a novel anionic fluoroquinolone. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 6, p. 1439-1451, 2018.

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.

MONTIBELLER FILHO, G.; GARGIONI, S. L. **Desenvolvimento da região Sul do Brasil**. 2014. https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/3682/2/Desenvolvimento%20da%20Regi%C3%A3o%20Sul_12_P.pdf

MORAES, R. M. D.; SANTOS, M. A. B. D.; VIEIRA, F. S.; ALMEIDA, R. T. D. Cobertura de políticas públicas e acesso a medicamentos no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 56, 2022.

MORENO, E.; MACÍAS, E.; DÁVILA, I.; LAFFOND, E. *et al.* Hypersensitivity reactions to cephalosporins. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 7, n. 3, p. 295-304, 2008/05/01 2008.

MORLEY, G. L.; WACOGNE, I. D. UK recommendations for combating antimicrobial resistance: a review of 'antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use' (NICE guideline NG15, 2015) and related guidance. **Archives of disease in childhood - Education & practice edition**, v. 103, n. 1, p. 46, 2018.

MORTAZHEJRI, S.; HONG, P. J.; YU, A. M.; HONG, B. Y. *et al.* Systematic review of patient-oriented interventions to reduce unnecessary use of antibiotics for upper respiratory tract infections. **Systematic reviews**, v. 9, p. 1-16, 2020.

MULANI, M. S.; KAMBLE, E. E.; KUMKAR, S. N.; TAWRE, M. S. *et al.* Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 539, 2019.

MULLACHERY, P.; SILVER, D.; MACINKO, J. Changes in health care inequity in Brazil between 2008 and 2013. **International journal for equity in health**, v. 15, n. 1, p. 1-12, 2016.

MUNIZ, P. T.; CASTRO, T. G.; ARAÚJO, T. S.; NUNES, N. B. *et al.* Saúde e nutrição infantil na Amazônia Ocidental Brasileira: inquéritos de base populacional em dois municípios acreanos. **Cad Saude Publica**, v. 23, n. 6, p. 1283-1293, 2007.

NANDI, A.; MEGIDDO, I.; ASHOK, A.; VERMA, A. *et al.* Reduced burden of childhood diarrheal diseases through increased access to water and sanitation in India: A modeling analysis. **Social Science & Medicine**, v. 180, p. 181-192, 2017.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M. Community-acquired pneumonia among children: the latest evidence for an updated management. **Jornal de pediatria**, v. 96 Suppl 1, p. 29-38, Mar-Apr 2020.

NASCIMENTO, R. C. R. M. D.; ÁLVARES, J.; GUERRA, A. A.; GOMES, I. C. *et al.* Disponibilidade de medicamentos essenciais na atenção primária do Sistema Único de Saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 51, 2017.

NELSON, M. L.; LEVY, S. B. The history of the tetracyclines. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1241, n. 1, p. 17-32, 2011.

NGUYEN, N. V.; DO, N. T. T.; NGUYEN, C. T. K.; TRAN, T. K. *et al.* Community-level consumption of antibiotics according to the AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification in rural Vietnam. **JAC-antimicrobial resistance**, v. 2, n. 3, p. dlaa048-dlaa048, 2020.

NICOLAU, D. P.; FREEMAN, C. D.; BELLIVEAU, P. P.; NIGHTINGALE, C. H. *et al.* Experience with a once-daily aminoglycoside program administered to 2,184 adult patients. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 39, n. 3, p. 650-655, 1995.

NURSE-FINDLAY, S.; TAYLOR, M. M.; SAVAGE, M.; MELLO, M. B. *et al.* Shortages of benzathine penicillin for prevention of mother-to-child transmission of syphilis: An evaluation from multi-country surveys and stakeholder interviews. **PLOS Medicine**, v. 14, n. 12, p. e1002473, 2017.

OKAMOTO, M. P.; NAKAHIRO, R. K.; CHIN, A.; BEDIKIAN, A. *et al.* Cefepime: a new fourth-generation cephalosporin. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 51, n. 4, p. 463-477, 1994.

OLAITAN, A. O.; MORAND, S.; ROLAIN, J.-M. Mechanisms of polymyxin resistance: acquired and intrinsic resistance in bacteria. **Frontiers in microbiology**, v. 5, p. 643, 2014.

OLIVEIRA, P. R.; CARVALHO, V. C.; CIMERMAN, S.; LIMA, A. L. M. Recommendations for outpatient parenteral antimicrobial therapy in Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, p. 648-655, 2017.

OVNAT TAMIR, S.; SHEMESH, S.; ORON, Y.; MAROM, T. Acute otitis media guidelines in selected developed and developing countries: uniformity and diversity. **Archives of Disease in Childhood**, v. 102, n. 5, p. 450, 2017.

PALADINO, J. A.; PORETZ, D. Outpatient parenteral antimicrobial therapy today. **Clinical infectious diseases**, v. 51, n. Supplement_2, p. S198-S208, 2010.

PAN AMERICAN HEALTH, O. **Elimination of mother-to-child transmission of HIV and syphilis in the Americas**. Update 2016. : Paho Washington, DC 2017.

PANI, A.; LAURIOLA, M.; ROMANDINI, A.; SCAGLIONE, F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 2, p. 106053, 2020.

PANIZ, V. M. V.; FASSA, A. G.; FACCHINI, L. A.; BERTOLDI, A. D. *et al.* Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, p. 267-280, 2008.

PARASTAN, R.; KARGAR, M.; SOLHJOO, K.; KAFILZADEH, F. A synergistic association between adhesion-related genes and multidrug resistance patterns of Staphylococcus aureus isolates from different patients and healthy individuals. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 22, p. 379-385, 2020.

PASCALE, R.; GIANNELLA, M.; BARTOLETTI, M.; VIALE, P. *et al.* Use of meropenem in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 17, n. 10, p. 819-827, Oct 2019.

PEECHAKARA, B. V.; BASIT, H.; GUPTA, M. Ampicillin. **StatPearls [Internet]**, 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526117/ - acessado em 01/06/2022.

PEÑALVA, G.; FERNÁNDEZ-URRUSUNO, R.; TURMO, J. M.; HERNÁNDEZ-SOTO, R. *et al.* Long-term impact of an educational antimicrobial stewardship programme in primary care on infections caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Escherichia coli in the community: an interrupted time-series analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 20, n. 2, p. 199-207, 2020.

PERICHON, B.; COURVALIN, P.; STRATTON, C. W. Antibiotic resistance. **The Desk Encyclopedia of Microbiology**, v. 184, 2009.

PETERS, S.; ROWBOTHAM, S.; CHISHOLM, A.; WEARDEN, A. *et al.* Managing self-limiting respiratory tract infections: a qualitative study of the usefulness of the delayed prescribing strategy. **British Journal of General Practice**, v. 61, n. 590, p. e579, 2011.

PEYRIERE, H.; MAKINSON, A.; MARCHANDIN, H.; REYNES, J. Doxycycline in the management of sexually transmitted infections. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 3, p. 553-563, 2018.

PILLY, E. Infectious and tropical diseases. **Cap. Antibiotiques. Head. Eye infections**, p. 261-264, 2018.

PINTO, A. M.; CERQUEIRA, M. A.; BAÑOBRE-LÓPES, M.; PASTRANA, L. M. *et al.* Bacteriophages for chronic wound treatment: From traditional to novel delivery systems. **Viruses**, v. 12, n. 2, p. 235, 2020.

PINTO, J. A.; OLIVEIRA, L. F.; SANTOS, W.; DA SILVA LADICO, D. A atual crise humanitária e a proteção brasileira dada aos refugiados. **Semana de Pesquisa da Universidade Tiradentes-SEMPESq**, n. 18, 2016.

PIRES, C.; FERNANDES, A. S. **Ceftriaxona: revisão clínica, consumo em Portugal e alertas de segurança**. 2018. Disponível em: https://recil.ensinolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/9844/1/art9.pdf. Acesso em: 01/06/2022.

PITOMBEIRA, D. F.; OLIVEIRA, L. C. D. Poverty and social inequality: tensions between rights and austerity and its implications for primary healthcare. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 1699-1708, 2020.

POOLE, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. **Journal of applied microbiology**, v. 92, p. 55S-64S, 2002.

PRADO, M.; SILVA, M. B. D.; LAURENTI, R.; TRAVASSOS, L. R. *et al.* Mortality due to systemic mycoses as a primary cause of death or in association with AIDS in Brazil: a review from 1996 to 2006. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 513-521, 2009.

PUCELIK, B.; DĄBROWSKI, J. M. Photodynamic inactivation (PDI) as a promising alternative to current pharmaceuticals for the treatment of resistant microorganisms. **Advances in inorganic chemistry**, p. 10.1016/bs.adioch.2021.1012.1003, 2022.

QIN, P.; LIU, R. Oxidative stress response of two fluoroquinolones with catalase and erythrocytes: a combined molecular and cellular study. **Journal of hazardous materials**, v. 252, p. 321-329, 2013.

RANDOLPH, M. F. Clinical comparison of once-daily cefadroxil and thrice-daily cefaclor in the treatment of streptococcal pharyngitis. **Chemotherapy**, v. 34, n. 6, p. 512-518, 1988.

RAWLA, P.; EL HELOU, M. L.; VELLIPURAM, A. R. Fluoroquinolones and the Risk of Aortic Aneurysm or Aortic Dissection: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Cardiovascular & hematological agents in medicinal chemistry**, v. 17, n. 1, p. 3-10, 2019.

RAWSON, T. M.; MING, D.; AHMAD, R.; MOORE, L. S. P. *et al.* Antimicrobial use, drug-resistant infections and COVID-19. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 8, p. 409-410, 2020.

RAY, W. A.; MURRAY, K. T.; MEREDITH, S.; NARASIMHULU, S. S. *et al.* Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 11, p. 1089-1096, 2004.

REGIEL-FUTYRA, A.; DĄBROWSKI, J. M.; MAZURYK, O.; ŚPIEWAK, K. *et al.* Bioinorganic antimicrobial strategies in the resistance era. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 351, p. 76-117, 2017.

REHMAN, M.; AHMED, S.; AHMED, U.; TAMANNA, K. *et al.* An overview of self-medication: a major cause of antibiotic resistance and a threat to global public health. **Journal of the Pakistan Medical Association**, p. 1-22, 2020.

REINHART, K.; DANIELS, R.; KISSOON, N.; MACHADO, F. R. *et al.* Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. **New England Journal of Medicine**, v. 377, n. 5, p. 414-417, 2017.

RESTREPO, S. F.; VIEIRA, M. R. D. S.; BARROS, C. R. D. S.; BOUSQUAT, A. Medicines' private costs among elderly and the impairment of family income in a medium-sized municipality in the state of São Paulo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, 23, 2020.

REZAEE, M.; KHALILIAN, F. Application of ultrasound-assisted extraction followed by solid-phase extraction followed by dispersive liquid-liquid microextraction for the determination of chloramphenicol in chicken meat. **Food analytical methods**, v. 11, n. 3, p. 759-767, 2018.

RICHARDS, G. A.; BRINK, A. J.; FELDMAN, C. Rational use of the fluoroquinolones. **SAMJ: South African Medical Journal**, v. 109, p. 378-381, 2019.

RIFF, L. J.; JACKSON, G. G. Pharmacology of gentamicin in man. **Journal of Infectious Diseases**, v. 124, n. Supplement_1, p. S98-S105, 1971.

ROBERTSON, J.; VLAHOVIĆ-PALČEVSKI, V.; IWAMOTO, K.; HÖGBERG, L. D. *et al.* Variations in the Consumption of Antimicrobial Medicines in the European Region, 2014-2018: Findings and Implications from ESAC-Net and WHO Europe. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 639207-639207, 2021.

ROCA, I.; AKOVA, M.; BAQUERO, F.; CARLET, J. *et al.* The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. **New Microbes and New Infections**, v. 6, p. 22-29, 2015/07/01/ 2015.

ROCHA, R. F**atos estilizados sobre o financiamento ao setor de água e esgoto no Brasil.** 2021. Disponível em: https://web.bndes.gov.br/bib/jspui/bitstream/1408/21644/1/RB-55-04_Fatos_estilizados_saneamento_215349.pdf. Acesso em 01/06/2022.

RODRÍGUEZ-MARTÍNEZ, J. M.; CANO, M. E.; VELASCO, C.; MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, L. *et al.* Plasmid-mediated quinolone resistance: an update. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 17, n. 2, p. 149-182, 2011.

RYBAK, A.; LEVY, C.; BONACORSI, S.; BÉCHET, S. *et al.* Antibiotic Resistance of Potential Otopathogens Isolated From Nasopharyngeal Flora of Children With Acute Otitis Media Before, During and After Pneumococcal Conjugate Vaccines Implementation. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 37, n. 3, 2018.

SADER, H. S.; CASTANHEIRA, M.; SHORTRIDGE, D.; MENDES, R. E. *et al.* Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and Pseudomonas aeruginosa isolates from US medical centers, 2013 to 2016. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 61, n. 11, p. e01045-01017, 2017.

ŠAHMAN-ZAIMOVIĆ, M.; VUKMIROVIĆ, S.; TOMIĆ, N.; STILINOVIĆ, N. *et al.* Relationship between outpatient antibiotic use and the prevalence of bacterial infections in Montenegro. **Vojnosanitetski pregled**, v. 74, n. 1, p. 46-50, 2017.

SAKEENA, M. H. F.; BENNETT, A. A.; MCLACHLAN, A. J. Non-prescription sales of antimicrobial agents at community pharmacies in developing countries: a systematic review. **International journal of antimicrobial agents**, v. 52, n. 6, p. 771-782, 2018.

SALVO, F.; DE SARRO, A.; CAPUTI, A. P.; POLIMENI, G. Amoxicillin and amoxicillin plus clavulanate: a safety review. **Expert Opin Drug Saf**, v. 8, n. 1, p. 111-118, Jan 2009.

SAMANTA, I.; BANDYOPADHYAY, S. **Antimicrobial resistance in agriculture: perspective, policy and mitigation**. Academic Press, 2019.

SANTOS, L. M. P.; OLIVEIRA, A.; TRINDADE, J. S.; BARRETO, I. C. H. C. *et al.* Implementation research: towards universal health coverage with more doctors in Brazil. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 95, n. 2, p. 103, 2017.

SAVIC, L.; GURR, L.; KAURA, V.; TOOLAN, J. *et al.* Penicillin allergy de-labelling ahead of elective surgery: feasibility and barriers. **British journal of anaesthesia**, v. 123, n. 1, p. e110-e116, 2019.

SCHEFFER, M. **Demografia Médica no Brasil 2015.** Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da USP. Conselho Federal de Medicina São Paulo 2015.

SCHINDLER, B. D.; KAATZ, G. W. Multidrug efflux pumps of Gram-positive bacteria. **Drug Resistance Updates**, v. 27, p. 1-13, 2016.

SCHMID, P.; RAUBER, D.; BETSCH, C.; LIDOLT, G. *et al.* Barriers of influenza vaccination intention and behavior–a systematic review of influenza vaccine hesitancy, 2005–2016. **PloS one**, v. 12, n. 1, p. e0170550, 2017.

SCHULTZE, R. G.; WINTERS, R. E.; KAUFFMAN, H. Possible nephrotoxicity of gentamicin. **Journal of Infectious Diseases**, v. 124, n. Supplement_1, p. S145-S147, 1971.

SCHWARZ, S.; KEHRENBERG, C.; DOUBLET, B.; CLOECKAERT, A. Molecular basis of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. **FEMS microbiology reviews**, v. 28, n. 5, p. 519-542, 2004.

SENI, J.; MAPUNJO, S. G.; WITTENAUER, R.; VALIMBA, R. *et al.* Antimicrobial use across six referral hospitals in Tanzania: a point prevalence survey. **BMJ open**, v. 10, n. 12, p. e042819-e042819, 2020.

SERVIA-DOPAZO, M.; FIGUEIRAS, A. Determinants of antibiotic dispensing without prescription: a systematic review. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 12, p. 3244-3253, 2018.

SHARLAND, M.; GANDRA, S.; HUTTNER, B.; MOJA, L. *et al.* Encouraging AWaRe-ness and discouraging inappropriate antibiotic use—the new 2019 Essential Medicines List becomes a global antibiotic stewardship tool. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 19, n. 12, p. 1278-1280, 2019.

SILVA, A. M. B. D.; BOUTH, R. C.; COSTA, K. S. D.; CARVALHO, D. C. D. *et al.* Ocorrência de enteroparasitoses em comunidades ribeirinhas do Município de Igarapé Miri, Estado do Pará, Brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, v. 5, p. 45-51, 2014.

SIMMONS, B.; ARIYOSHI, K.; OHMAGARI, N.; PULCINI, C. *et al.* Progress towards antibiotic use targets in eight high-income countries. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 99, n. 8, p. 550-561, 2021.

SMITH, K.; LEYDEN, J. J. Safety of doxycycline and minocycline: a systematic review. **Clinical therapeutics**, v. 27, n. 9, p. 1329-1342, 2005.

SMITH, R. A.; MACGEORGE, E. L.; HACKMAN, N. M.; M'IKANATHA, N. M. Campaign preparation for complex initiatives: a person-centered approach to audience segmentation of parents' antibiotic stewardship. **Health communication**, v. 33, n. 12, p. 1539-1548, 2018.

SONDA, T. B.; HORUMPENDE, P. G.; KUMBURU, H. H.; VAN ZWETSELAAR, M. *et al.* Ceftriaxone use in a tertiary care hospital in Kilimanjaro, Tanzania: A need for a hospital antibiotic stewardship programme. **PloS one**, v. 14, n. 8, p. e0220261-e0220261, 2019.

SONG, P.; LI, W.; ZHOU, Q. An outpatient antibacterial stewardship intervention during the journey to JCI accreditation. **BMC pharmacology & toxicology**, v. 15, p. 8-8, 2014.

SONG, Z.-P.; XIONG, B.-R.; GUAN, X.-H.; CAO, F. *et al.* Minocycline attenuates bone cancer pain in rats by inhibiting NF-κB in spinal astrocytes. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 37, n. 6, p. 753-762, 2016.

SOUSA-PINTO, B.; FONSECA, J. A.; GOMES, E. R. Frequency of self-reported drug allergy: a systematic review and meta-analysis with meta-regression. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 119, n. 4, p. 362-373, 2017.

SPINDLER, C.; STRÅLIN, K.; ERIKSSON, L.; HJERDT-GOSCINSKI, G. *et al.* Swedish guidelines on the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults—Swedish Society of Infectious Diseases 2012. **Scandinavian journal of infectious diseases**, v. 44, n. 12, p. 885-902, 2012.

SPURLING, G. K. P.; DEL MAR, C. B.; DOOLEY, L.; FOXLEE, R. *et al.* Delayed antibiotics for respiratory infections. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 4, 2013.

STACEVIČIENĖ, I.; PETRAITIENĖ, S.; VAIČIŪNIENĖ, D.; ALASEVIČIUS, T. *et al.* Antibiotic resistance of Streptococcus pneumoniae, isolated from nasopharynx of preschool children with acute respiratory tract infection in Lithuania. **BMC infectious diseases**, v. 16, n. 1, p. 1-8, 2016.

STEEL, H. C.; THERON, A. J.; COCKERAN, R.; ANDERSON, R. *et al.* Pathogen-and host-directed anti-inflammatory activities of macrolide antibiotics. **Mediators of inflammation**, 2012.

STEFFENS, E.; QUINTENS, C.; DERDELINCKX, I.; PEETERMANS, W. E. *et al.* Outpatient parenteral antimicrobial therapy and antibiotic stewardship: opponents or teammates? **Infection**, v. 47, n. 2, p. 169-181, 2019.

STEVENS, A. J. How can we meet the health needs of child refugees, asylum seekers and undocumented migrants? **Archives of disease in childhood**, v. 105, n. 2, p. 191-196, 2020.

STOLLERMAN, G. H.; RUSOFF, J. H.; HIRSCHFELD, I. Prophylaxis against group A streptococci in rheumatic fever: the use of single monthly injections of benzathine penicillin G. **New England Journal of Medicine**, v. 252, n. 19, p. 787-792, 1955.

SUDA, K. J.; HICKS, L. A.; ROBERTS, R. M.; HUNKLER, R. J. *et al.* A national evaluation of antibiotic expenditures by healthcare setting in the United States, 2009. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 68, n. 3, p. 715-718, 2013.

SUDA, K. J.; HICKS, L. A.; ROBERTS, R. M.; HUNKLER, R. J. *et al.* Trends and seasonal variation in outpatient antibiotic prescription rates in the United States, 2006 to 2010. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 58, n. 5, p. 2763-2766, 2014.

SULIS, G.; ADAM, P.; NAFADE, V.; GORE, G. *et al.* Antibiotic prescription practices in primary care in low-and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS medicine**, v. 17, n. 6, p. e1003139, 2020.

SUY, S.; REGO, S.; BORY, S.; CHHORN, S. *et al.* Invisible medicine sellers and their use of antibiotics: a qualitative study in Cambodia. **BMJ global health**, v. 4, n. 5, p. e001787, 2019.

TANSARLI, G. S.; RAFAILIDIS, P. I.; KAPASKELIS, A.; FALAGAS, M. E. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 10, n. 12, p. 1383-1392, 2012.

TAREMI, M.; ARTAU, A.; FOOLAD, F.; BERLIN, S. *et al.* Safety, Efficacy, and Clinical Impact of Penicillin Skin Testing in Immunocompromised Cancer Patients. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 7, n. 7, p. 2185-2191.e2181, 2019.

TARTAGLIONE, T. A.; POLK, R. E. Review of the new second-generation cephalosporins: cefonicid, ceforanide, and cefuroxime. **Drug intelligence & clinical pharmacy**, v. 19, n. 3, p. 188-198, 1985.

THEURETZBACHER, U.; BUSH, K.; HARBARTH, S.; PAUL, M. *et al.* Critical analysis of antibacterial agents in clinical development. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 5, p. 286-298, 2020.

TIWARI, T.; MURPHY, T. V.; MORAN, J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. **Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports**, v. 54, n. 14, p. 1-16, 2005.

TONG, S.; PAN, J.; LU, S.; TANG, J. Patient compliance with antimicrobial drugs: a Chinese survey. **American journal of infection control**, v. 46, n. 4, p. e25-e29, 2018.

TONKIN-CRINE, S.; WALKER, A. S.; BUTLER, C. C. Contribution of behavioural science to antibiotic stewardship. : **British Medical Journal Publishing Group.** v. 350, 2015.

TORTAMANO, I. P.; ANTONIAZZI, J. H. Infecções periapicais agudas com envolvimento sistêmico–preparo químico-cirúrgico de canais radiculares associado ao uso sistêmico da azitromicina (avaliação clínica, microbiológica e tolerabilidade)* Acute periapicals infections with systemic envolvement–chemistry-surgical preparation of root canals associated to the systemic use of. **Revista do Instituto Ciências da Saúde**, v. 25, n. 3, p. 263-269, 2007.

TUDDENHAM, S.; GHANEM, K. G. Emerging trends and persistent challenges in the management of adult syphilis. **BMC infectious diseases**, v. 15, n. 1, p. 1-8, 2015.

VAN BOECKEL, T. P.; GANDRA, S.; ASHOK, A.; CAUDRON, Q. *et al.* Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 8, p. 742-750, 2014.

VAN HONG, N.; AMAMBUA-NGWA, A.; TUAN, N. Q.; CUONG, D. D. *et al.* Severe malaria not responsive to artemisinin derivatives in man returning from Angola to Vietnam. **Emerging infectious diseases**, v. 20, n. 7, p. 1207, 2014.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **Pharmacy and therapeutics**, v. 40, n. 4, p. 277, 2015.

VERDEROSA, A. D.; DE LA FUENTE-NÚÑEZ, C.; MANSOUR, S. C.; CAO, J. *et al.* Ciprofloxacin-nitroxide hybrids with potential for biofilm control. **European journal of medicinal chemistry**, v. 138, p. 590-601, 2017.

VIEIRA, F. S. **Evolução do gasto com medicamentos do Sistema Único de Saúde no período de 2010 a 2016**. Texto para Discussão. 2018. Disponível em: https://www.econstor.eu/bitstream/10419/177572/1/td_2356.pdf. Acesso em: 01/06/2022.

VIEIRA, F. S. O financiamento da saúde no Brasil e as metas da Agenda 2030: alto risco de insucesso. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, 2020.

VIGNIER, N.; BOUCHAUD, O. Travel, migration and emerging infectious diseases. **EJIFCC**, v. 29, n. 3, p. 175, 2018.

WANG, X.; TOWERS, S.; PANCHANATHAN, S.; CHOWELL, G. A population based study of seasonality of skin and soft tissue infections: implications for the spread of CA-MRSA. **Plos one**, v. 8, n. 4, p. e60872, 2013.

WANIGATUNGE, C. **Rational use of Antibiotics.** 2015. Disponível em: http://192.248.32.11/bitstream/handle/123456789/6736/Rational%20use%20of%20Antibiotics.pdf?sequence=1&isAllowed=y. Acesso em: 01/06/2022.

WARD, C. Point-of-care C-reactive protein testing to optimise antibiotic use in a primary care urgent care centre setting. **BMJ open quality**, v. 7, n. 4, p. e000391, 2018.

WATT, N.; SIGFRID, L.; LEGIDO-QUIGLEY, H.; HOGARTH, S. *et al.* Health systems facilitators and barriers to the integration of HIV and chronic disease services: a systematic review. **Health policy and planning**, v. 32, n. suppl_4, p. iv13-iv26, 2017.

WATTLES, B.; VIDWAN, N.; GHOSAL, S.; FEYGIN, Y. *et al.* Cefdinir use in the kentucky medicaid population: a priority for outpatient antimicrobial stewardship. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 10, n. 2, p. 157-160, 2021.

WEBBER, B. J.; KIEFFER, J. W.; WHITE, B. K.; HAWKSWORTH, A. W. *et al.* Chemoprophylaxis against group A streptococcus during military training. **Preventive Medicine**, v. 118, p. 142-149, 2019/01/01/ 2019.

WEBER, D. J.; TOLKOFF-RUBIN, N. E.; RUBIN, R. H. Amoxicillin and Potassium Clavulanate: An Antibiotic Combination Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Antimicrobial Spectrum, Clinical Efficacy and Adverse Effects. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 4, n. 3, p. 122-133, 1984.

WEIR, M. R.; FEARNOW, R. G. Transverse myelitis and penicillin. **Pediatrics**, v. 71, n. 6, p. 988-988, 1983.

WESGATE, R.; EVANGELISTA, C.; ATKINSON, R.; SHEPARD, A. *et al.* Understanding the risk of emerging bacterial resistance to over the counter antibiotics in topical sore throat medicines. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 4, p. 916-925, 2020.

WEST, R. M.; SMITH, C. J.; PAVITT, S. H.; BUTLER, C. C. *et al.* 'Warning: allergic to penicillin': association between penicillin allergy status in 2.3 million NHS general practice electronic health records, antibiotic prescribing and health outcomes. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 7, p. 2075-2082, 2019.

WHO. **Antimicrobial resistance global report on surveillance: 2014 summary**. World Health Organization. 2014. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/112647/WHO_HSE_PED_AIP_?sequence=1. Acesso em: 01/06/2022.

WHO. **Antibiotic resistance: Multi-country public awareness survey**. 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/194460/97892415?sequence=1. Acesso em: 01/06/2022.

WHO. **Critically important antimicrobials for human medicine: ranking of antimicrobial agents for risk management of antimicrobial resistance due to non-human use**. 2017a. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255027/978?sequence=1. Acesso em: 01/06/2022.

WHO. **Model list of essential medicines–20th list,** 2017b.

WHO. **World Health Organization. report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation.** 2018. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277359/9789241514880-eng.pdf. Acesso em: 01/06/2022.

WHO. **World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019**. World Health Organization. 2019.

WISPELWEY, B.; SCHAFER, K. R. Fluoroquinolones in the management of community-acquired pneumonia in primary care. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 8, n. 11, p. 1259-1271, 2010.

WOODHEAD, M.; BLASI, F.; EWIG, S.; GARAU, J. *et al.* Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections-Full version. **Clinical microbiology and infection**, v. 17, p. E1-E59, 2011.

WORKOWSKI, K. A. Centers for Disease Control and Prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. suppl_8, p. S759-S762, 2015.

WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 10, p. 1451-1470, 2005.

WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n. 3, p. 175-186, 2007.

YAN, J.; BASSLER, B. L. Surviving as a community: antibiotic tolerance and persistence in bacterial biofilms. **Cell host & microbe**, v. 26, n. 1, p. 15-21, 2019.

YOUNG, E. H.; PANCHAL, R. M.; YAP, A. G.; REVELES, K. R. National Trends in Oral Antibiotic Prescribing in United States Physician Offices from 2009 to 2016. **Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v. 40, n. 10, p. 1012-1021, 2020/10/01 2020.

YUK, J. H.; NIGHTINGALE, C. H.; QUINTILIANI, R. Clinical pharmacokinetics of ceftriaxone. **Clinical pharmacokinetics**, v. 17, n. 4, p. 223-235, 1989.

ZAROGOULIDIS, P.; PAPANAS, N.; KIOUMIS, I.; CHATZAKI, E. *et al.* Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. **European journal of clinical pharmacology**, v. 68, n. 5, p. 479-503, 2012.

ZHANEL, G. G.; SNIEZEK, G.; SCHWEIZER, F.; ZELENITSKY, S. *et al.* Ceftaroline. **Drugs**, v. 69, n. 7, p. 809-831, 2009/05/01 2009.

ZHANG, G.-F.; LIU, X.; ZHANG, S.; PAN, B. *et al.* Ciprofloxacin derivatives and their antibacterial activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 146, p. 599-612, 2018/02/25/ 2018.

ZHANG, G.; ZHAO, B.-X.; HUA, R.; KANG, J. *et al.* Hippocampal microglial activation and glucocorticoid receptor down-regulation precipitate visceral hypersensitivity induced by colorectal distension in rats. **Neuropharmacology**, v. 102, p. 295-303, 2016.

ZHAO, H.; BIAN, J.; HAN, X.; ZHANG, M. *et al.* Outpatient antibiotic use associated with acute upper respiratory infections in China: a nationwide cross-sectional study. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 56, n. 6, p. 106193, 2020/12/01/ 2020.

ZUCKERMAN, J. M.; QAMAR, F.; BONO, B. R. Macrolides, ketolides, and glycylcyclines: azithromycin, clarithromycin, telithromycin, tigecycline. **Infectious Disease Clinics**, v. 23, n. 4, p. 997-1026, 2009.

ANEXO A – Artigos submetidos em revistas científicas

Durante a execução deste trabalho, a Anvisa tornou público todos os dados de consumo de antibióticos no Brasil, até julho de 2021. Dessa forma e de posse da familiaridade desenvolvida com essa base de dados, quatro artigos científicos foram escritos e submetidos. Dois deles estão em avaliação e dois já se encontram publicados em revista de alto impacto (A1 e A2). Os artigos fazem referência ao consumo de antibióticos durante a pandemia de COVID-19 no Brasil.

Artigo submetido ao *Frontiers in Pharmacology*
Qualis: A1
Fator de impacto: 5,81
Status: Publicado

frontiers in Pharmacology

ORIGINAL RESEARCH
published: 21 March 2022
doi: 10.3389/fphar.2022.844818

Consumption Trends of Antibiotics in Brazil During the COVID-19 Pandemic

Fernando de Sá Del Fiol, Cristiane de Cássia Bergamaschi, Isaltino Pereira De Andrade Jr, Luciane Cruz Lopes, Marcus Tolentino Silva and Silvio Barberato-Filho*

School of Pharmacy, University of Sorocaba, Sorocaba, Brazil

Background: In 2019, a new type of coronavirus emerged and spread to the rest of the world. Numerous drugs were identified as possible treatments. Among the candidates for possible treatment was azithromycin alone or in combination with other drugs. As a result, many clinicians in Brazil have prescribed azithromycin in an attempt to combat or minimize the effects of COVID19.

Aim: This study analyzed the sales data of the main antibiotics prescribed in Brazil to verify the change in consumption trends of these drugs during the COVID-19 pandemic.

Methods: This is an interrupted time series that analyzed antimicrobial sales data between January 2014 and July 2021, publicly accessible information obtained from the Brazilian government's website. Monthly means of "defined daily doses of DDDs" (DDDs per 1,000 inhabitants per day) of antibiotics were compared by analysis of variance, followed by the Dunnett Multiple Comparisons Test. Monthly trend changes in antibiotic use were verified using Joinpoint regression.

Results: Amoxicillin (31.97%), azithromycin (18.33%), and cefalexin (16.61%) were the most sold antibiotics in Brazil during the evaluation period. Azithromycin consumption rose from 1.40 DDDs in February 2020 to 3.53 DDDs in July 2020. Azithromycin sales showed a significant increase in the pandemic period [Monthly Percent Change (MPC) 5.83%, 95% 1.80; 10.00], whereas there was a fall in amoxicillin sales (MPC −9.00%, 95% CI −14.70; −2.90) and cefalexin [MPC-2.70%, 95% (CI −6.30; −1.10)] in this same period.

Conclusion: The COVID-19 pandemic changed the pattern of antibiotic consumption in Brazil, with a decrease in the use of amoxicillin and cefalexin and an increase in the consumption of azithromycin.

Keywords: Azithromycin, COVID-19, Pharmacoepidemiolgy, Antimicrobial resistance (AMR), Hydroxychloroquine (HCQ)

OPEN ACCESS

Edited by:
Jeff Guo,
University of Cincinnati, United States

Reviewed by:
Marwan Alrasheed,
University of Cincinnati, United States
Emily E. Ricotta,
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIH), United States

****Correspondence:***
Fernando de Sá Del Fiol
fernando.fiol@prof.uniso.br

Specialty section:
This article was submitted to Pharmacoepidemiology, a section of the journal Frontiers in Pharmacology

Received: *28 December 2021*
Accepted: *03 March 2022*
Published: *21 March 2022*

Citation:
Del Fiol FdS, Bergamaschi CdC, De Andrade IP, Lopes LC, Silva MT and Barberato-Filho S (2022) Consumption Trends of Antibiotics in Brazil During the COVID-19 Pandemic. Front. Pharmacol. 13:844818. doi: 10.3389/fphar.2022.844818

INTRODUCTION

In 2019, a new type of coronavirus emerged in China and spread to the rest of the world, causing the World Health Organization to decree that there was a new pandemic in March 2020 (Cucinotta and Vanelli, 2020). The transmission of the new virus occurs through the respiratory route, with symptoms including fever, cough, runny nostrils, and atypical pneumonia; the latter is largely responsible for worsening the clinical condition of affected patients. Changes in taste and smell also completed the clinical condition of most patients affected by the new infection (Group, 2021).

With a mortality rate that ranged from up to 5% at the beginning of the pandemic to approximately 2.2% at the beginning of 2021 (Mallah et al., 2021), health authorities sought and continued seeking alternatives to prevent and combat the new coronavirus. Measures of social distancing, use of masks, closing schools and stores, and using hand sanitizer were the main measures adopted at the beginning of the pandemic, intending to reduce transmission rates, while there was no effective treatment or a vaccine able to reduce transmission and mortality rates among those affected (Morawska and Cao, 2020).

In 2020, with the exponential increase in the number of cases and the number of countries affected and, until that moment, without a vaccine available for everyone that could reduce the effects of the new virus, several treatment proposals were made based on re-purposed drugs that already had their safety established. Numerous drugs were identified as possible treatments, being the reason for many systematic reviews and meta-analyses (Kim et al., 2020; Budhathoki et al., 2021; Diaz-Arocutipa et al., 2021; Kumar et al., 2021).

Amongthe candidates for possible treatment, an association between azithromycin and hydroxychloroquine has been widely propagated and studied in combating new infections (Ghazy et al., 2020; Kim et al., 2020; Prodromos and Rumschlag, 2020; Siemieniuk et al., 2020; Kashour et al., 2021; Million et al., 2021). The anti-inflammatory and immunomodulatory properties of this macrolide directed its use as a possible candidate for the treatment of COVID-19 (Zarogoulidis et al., 2012). Studies, so far, do not show efficacy in the use of azithromycin associated with other drugs, in the treatment of COVID-19 (Cavalcanti et al., 2020; Furtado et al., 2020; Ghazy et al., 2020; Rosenberg et al., 2020; Fiolet et al., 2021)Using antibiotics, in a prophylactic or even therapeutic format, in addition to direct adverse effects, can lead to the emergence of resistant bacterial specimens in the medium and long term, as recently demonstrated (Doan et al., 2020).

The literature is scarce in studies that have analyzed the consumption of the main antibiotics prescribed in Brazil, with emphasis on azithromycin, prescribed throughout the national territory, during the pandemic. This study analyzed the sales data of the main antibiotics prescribed in Brazil to verify the change in consumption trends of these drugs during the COVID-19 pandemic.

METHODS

Study Design

An interrupted time series was used to analyze the consumption trends of amoxicillin, azithromycin, and cefalexin antibiotics (outcome of interest) during the COVID-19 pandemic (exposure of interest).

Setting and Study Size

Pharmacies and drugstores in Brazil have been required to register the number of antibiotics sold monthly in the National System of Controlled Products Management (known by the acronym SNGPC) since 2013 (ANVISA and Sanitária, 2011). Monthly sales volume data were collected between January 2014 and July 2021. However, these data only became publicly available in November 2020 (Brazil, 2021). Monthly sales volume data were collected between January 2014 and July 2021.

Data Sources, Measurement, and Variables

Data were collected in.csv format, taken to a data server, and then the following variables were extracted: name of the active ingredient, trade name, and respective presentations, patient's age, prescriber, and location of sale (city and state).

Based on the number of commercial presentations of each antibiotic sold and the concentration of an active ingredient in each commercial presentation, the number of defined daily doses (DDDs)/1,000 inhabitants/day for each antibiotic was calculated, as recommended by the World Health Organization (WHO, 2021). Consumption was expressed in DDDs/1,000 inhabitants/day.

Statistical Methods

To compare the monthly mean DDDs per 1,000 inhabitants per day of antibiotics, analysis of variance (ANOVA) was used, followed by the Dunnett Multiple Comparisons Test (Graph Pad Instat (Version 3.05). Antibiotic consumption was compared between the studied years.

To assess the changes in monthly trends in the use of the antibiotics studied, we applied the Joinpoint regression, a statistical method used to identify the best-fitting points if there is a statistically significant change in a trend, assessing changes in time series data (Brodeur et al., 2021). The Joinpoint Regression Program was used (Version 4.9.0.0. March 2021; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute).

RESULTS

Between January 2014 and July 2021, approximately 800 million packages containing antibiotics were sold in pharmacies and drugstores in Brazil. Amoxicillin, azithromycin, and cefalexin accounted for 67% of the sales (**Table 1**).

Antibiotic Consumption Trends Before and During COVID-19

Figure 1 shows the DDD per 1,000 inhabitants per day for the three antibiotics most consumed before and during COVID-19 per month. In March 2020 (before COVID-19 started in Brazil), amoxicillin and azithromycin had annual seasonality, and cefalexin had regular consumption. Between 2014 and 2016, azithromycin was consumed more than amoxicillin. This consumption equaled in 2017–2018, and amoxicillin passed the consumption in 2019, but this scenario was discontinued after COVID-19. Azithromycin consumption increased from 1.40 DDDs in February 2020 to 3.53 in July

TABLE 1 | Top selling antibiotics in Brazil between January 2014 and July 2021 and their market share (%).

Drugs (ATC)	Packages sold	%	Cumulative %
Amoxicillin (J01CA04)	179,518,563	32.0	32.0
Azithromycin (J01FA10)	102,948,874	18.3	50.3
Cefalexin (J01DB01)	93,291,489	16.6	66.9
Ciprofloxacin (J01MA02)	67,369,118	12.0	78.9
Levofloxacin (J01MA12)	39,009,875	7.0	85.9
Sulfamethoxazole and trimethoprim (J01EE01)	20,763,544	3.7	89.9
Metronidazole (J01XD01)	19,924,333	3.6	93.1
Ceftriaxone (J01DD04)	15,331,526	2.7	95.8
Cefadroxil (J01DB05)	12,034,288	2.1	98.0
Norfloxacin (J01MA06)	11,367,427	2.0	100.0
Total packages sold	561,559,037	100.00	

Notes: *ATC, anatomical therapeutic chemical classification.*

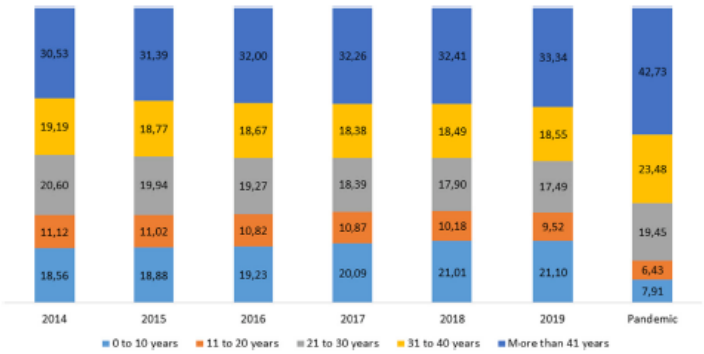


FIGURE 1 | Defined Daily Dose per 1,000 inhabitants per day trend of amoxicillin, azithromycin, and cefalexin before and after COVID-19 in Brazil per month (monthly moving average for 5 months).

TABLE 2 | Defined Daily Dose per 1,000 inhabitants per day (Mean), Standard Deviation (SD) and *p* value of amoxicillin, azithromycin, and cefalexin before and during Pandemic period in Brazil, per year.

Year	Amoxicillin			Azithromycin			Cefalexin		
	Mean	SD	p	Mean	SD	p	Mean	SD	p
2014	1.57	0.26	0.98	2.24	0.34	0.72	0.44	0.05	<0.01*
2015	1.72	0.17	0.31	2.28	0.45	0.85	0.47	0.06	<0.01*
2016	1.84	0.31	0.02	2.27	0.47	0.81	0.52	0.04	<0.01*
2017	2.02	0.26	<0.01*	2.04	0.24	0.09	0.46	0.03	<0.01*
2018	2.02	0.25	<0.01*	1.99	0.29	0.04*	0.43	0.02	<0.01*
2019	2.15	0.27	<0.01*	1.82	0.31	<0.01*	0.43	0.02	<0.01*
Pandemic period	1.49	0.35	–	2.49	0.64	–	0.36	0.04	–

Notes: **Indicate significant differences (at p < 0.05) when compared to Pandemic period (January 2020 to July 2021).*

2020. Amoxicillin slowed its trend to 0.99 DDDs in April 2020, and cefalexin also reduced its consumption somewhat.

The trend of antibiotic consumption is also observed when analyzing the data by year (**Table 2**). Azithromycin showed a downward trend until 2019, and its consumption increased during COVID-19. Amoxicillin was in an upward trend and showed a substantial decline after COVID-19. During the pandemic period, amoxicillin, azithromycin, and cefalexin showed statistically significant differences compared to some previous years, as showed in **Table 2** ($p < 0.01$).

The joinpoint analysis available in **Table 3**; **Figure 2** revealed three significant joints for amoxicillin sales (July 2014 October 2019, and May 2020), two for azithromycin sales (February 2020 and January 2021), and three for cefalexin sales (March 2016

TABLE 3 | Joinpoint analysis for amoxicillin, azithromycin, and cefalexin sales in Brazil by month, January 2014 to July 2021.

	Length time	Month range	MPC tendency	MPC % (95% CI)
Amoxicillin	Jan-14 to Jul-14	6	↑	5.69 (−1.00; 12.80)
	Jul-14 to Oct-19	65	↑	0.48 (0.30; 0.70)
	Oct-19 to May-20	7	↓	−9.00 (−14.70; −2.90)
	May-20 to Jul-21	14	↑	3.41 (1.60; 5.30)
Azithromycin	Jan-14 to Feb-20	75	↓	−0.35 (−0.50; −0.20)
	Feb-20 to Jan-21	11	↑	5.83 (1.80; 10.00)
	Jan-21 to Jul-21	6	↓	−8.33 (−15.8; −0.20)
Cefalexin	Jan-14 to Mar-16	27	↑	0.75 (0.30; 1.20)
	Mar-16 to Oct-19	44	↓	−0.46 (−0.70; −0.30)
	Oct-19 to May-20	7	↓	−2.70 (-6.30; −1.10)
	May-20 to Jul-21	14	↑	0.40 (−0.70–1.50)

*Joinpoint regression: * MPC, Monthly percent change is significantly different from zero at alpha = 5%.*

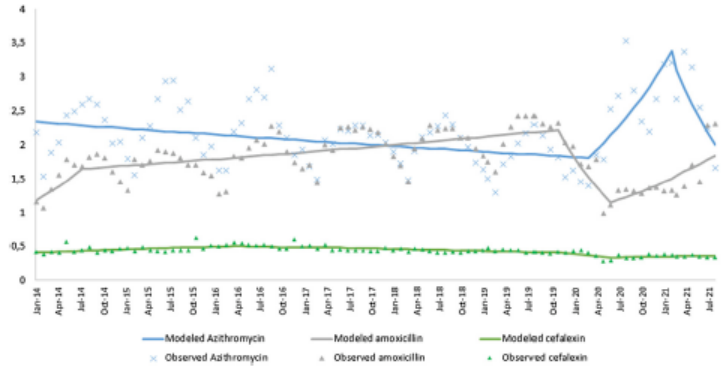


FIGURE 2 | Observed and modeled monthly consumption (DDDs) of the antibiotics studied, with changes in trends (Joinpoint).

October 2019, and May 2020). Amoxicillin sales remained stable through October 2019 but declined significantly after the onset of the pandemic (MPC −9.00, 95% CI [−14.70; −2.90]). The decrease in amoxicillin sales soon after the beginning of the pandemic can be explained by social isolation and the decrease in consultations with doctors' offices, as some studies have already shown. (King et al., 2021; Ha et al., 2022; Norman et al., 2022). Use of face masks and social distancing also contributed to the decrease in the transmissibility of respiratory diseases and the consequent use of antibiotics.

Among azithromycin sales, joinpoint analysis also revealed a significant increase in the pandemic period (MPC 5.83, 95% CI 1.80; 10.00), in contrast to the earlier and more recent decline period.

The increase in azithromycin sales found in the present study occurs precisely when the first cases of COVID-19 appear in Brazil and the first treatment proposals involving the antibiotic begin to be published. (Gautret et al., 2020; Gilzad-Kohan and Jamali, 2020; Million et al., 2020; Wu et al., 2020). There was a great demand for Azithromycin in Brazilian pharmacies, with a sustained increase of 5.83% per month, starting in February 2020 and continuing until January 2021. It is very likely that a large part of this demand has occurred by people who would like to have the antibiotic in their homes so that they could use it, if necessary. In February 2021, with the start of vaccination in Brazil and with more clarity about the ineffectiveness of its associated or isolated use (Cavalcanti et al., 2020; Furtado et al., 2020; Ghazy et al., 2020; Rosenberg et al., 2020; Fiolet et al., 2021), sales started to fall by about 8% per month.

Among cefalexin sales, the joinpoint showed a stable trend, except during the pandemic period (MPC −2.70, 95% CI [−6.30; −1.10]).

When considering the patient's age, azithromycin sales changed significantly over time. **Figure 3** shows the azithromycin sales stratified by patient age group. Before the pandemic, prescriptions were aimed at children (0–10 years) and older adults (>40 years). After the pandemic, this trend changed, with more prescriptions for middle-aged adults (31–40 years old) and older adults and fewer prescriptions for children.

DISCUSSION

Amoxicillin, azithromycin, and cefalexin were the most commonly used antibiotics in Brazil during the period

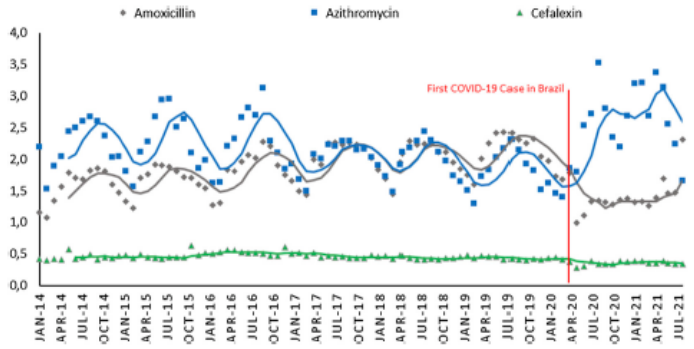


FIGURE 3 | Distribution in percentages of age groups of azithromycin consumption prescribed, in Brazil, between January 2014 and July 2021.

evaluated. There was an important seasonal variation for both amoxicillin and azithromycin, with an increase in DDD in the colder months of the southern hemisphere (June, July, and August). Both amoxicillin and azithromycin have been widely used for respiratory infections, which occur more frequently in the coldest months of the year (Young et al., 2020). The three most prescribed antibiotics in Brazil (cephalexin, azithromycin and amoxicillin) accounted for 2/3 of all prescriptions since 2014. Azithromycin and amoxicillin used as a first choice for respiratory infections together accounted for half of the antibiotics prescribed in the country (Laopaiboon et al., 2015). For cephalexin, with main indications for pregnant women and/or urinary infections, it represented only 16% of prescriptions.

The results showed an increase in the consumption of azithromycin during the pandemic, with statistically significant decreases in the consumption of amoxicillin and cefalexin during the pandemic. On the one hand, the decrease in the use of amoxicillin and cefalexin can reduce the levels of resistance to pathogens (Bruyndonckx and Coenen, 2021). An increase in azithromycin use will certainly have consequences on the resistance levels of pathogens causing acute respiratory infections (Bergman et al., 2006; Schroeder and Stephens, 2016). The significant increase (5.8% per month) in the consumption of azithromycin, especially at the beginning of the pandemic, showed a rush of the population towards a supposed "treatment." Without the wide availability of a vaccine, the population sought drugs that could treat their COVID-19 infection, and reduce its intensity or lethality, without scientific proof.

During the pandemic, in Brazil, there was a decrease in prescriptions for amoxicillin and cefalexin. Cephalexin sales data remained stable throughout the pre-pandemic period (2014–2019), with small variations in DDDs (0.43–0.52), however, during the pandemic, sales data showed a significant reduction for about 0.36 DDDs. These decreases are clearly explained by the decrease in bacterial respiratory infections during the pandemic. Other authors found the same phenomenon, attributing the drop in respiratory infections (not COVID-19 infections) during the pandemic to social distancing (for example, schools closing), the use of face masks, decreased visits to doctors' offices and emergency services, and measures of more restrictive health protocols during the pandemic (Kuitunen et al., 2020a; Kuitunen et al., 2020b; Chiapinotto et al., 2021; Huang, 2021). All these measures contributed to the decrease in the transmissibility of respiratory pathogens, with a consequent decrease in the number of infections and use of these antibiotics. The COVID-19 pandemic, despite all the problems it brought to humanity, also showed that appropriate health behaviors are important tools in combating infections, and consequently, the use of antibiotics and their consequences.

The increase in the overstated consumption of azithromycin has also occurred in other countries that have evaluated its use in the hospital setting (Castro-Lopes and Correia, 2021; Grau et al., 2021; Grau and Hernández, 2021; Sulis et al., 2021), showing similar increases to the present study, with a 2-fold higher consumption of azithromycin in the pandemic period than in previous periods.

Data referring to age group support the hypothesis that the consumption of azithromycin was directly related to the pandemic, as children, being less susceptible to COVID-19 infection (Gallo Marin et al., 2021; O'Driscoll et al., 2021), were those that showed a proportional decrease in consumption when compared to the age groups of adults (20 years or more). The same result was found by (Sulis et al., 2021) which showed that the increase in azithromycin sales in India during the pandemic also did not reach the lowest age groups.

The sudden increase in azithromycin sales to adults in Brazil can be explained by a search for a possible treatment for COVID-19. After the start of vaccination, these sales fall at the same rate as they rose. The consequences of this inappropriate use could impact the increase in resistance indicators of respiratory pathogens, the main target of this antibiotic.

Although Brazil has significantly advanced with the SNGPC system, as of 2013, controlling the sale of antibiotics only with the presentation and retention of the prescription, there is still much to be done in terms of pharmacologically educating antibiotic prescribers to use this class of drugs in a rational way to avoid the precocity of its ineffectiveness.

The measures forcibly adopted by the population (use of masks, social distance, hand sanitizer) also showed us that it is possible to reduce respiratory infections as hygiene measures and not just pharmacological measures. A smaller number of respiratory infections reflect a lower use of antibiotics, which equals the decrease in antimicrobial resistance indices.

Study Limitation/Strength

Our study was able to evaluate about 560 million antibiotics sold in pharmacies throughout Brazil for about 8 years, which guarantees a significant sample of how antibiotics are prescribed in the country and how the pandemic has changed this scenario. Data were collected from all states in the country. It is also important to highlight that, unfortunately, the Brazilian system that provides the data is not able to show the indication of each prescription, that is, which infection is being treated with that antibiotic, which could further deepen the analysis and the trends in the use of antibiotics in the country, ensuring more adequate public policies for the judicious use of antibiotics.

CONCLUSION

The COVID-19 pandemic changed the pattern of antibiotic consumption in Brazil, with a decrease in the use of amoxicillin and cefalexin and an increase in the consumption of azithromycin. The unnecessary use of azithromycin may result in higher levels of resistance to respiratory pathogens, in addition to a false sense of protection against Covid. Actions worldwide to combat the inappropriate use of antibiotics are increasingly necessary so that the next pandemic is not caused by a multi-resistant bacterium.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Publicly available datasets were analyzed in this study. This data can be found here: https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-controlados-e-antimicrobianos-medicamentos-industrializados.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FD, CB, ID, LL, SB-F, and MS contributed to the design and implementation of the research, to the analysis of the results and to the writing of the manuscript.

REFERENCES

Anvisa, R. (2011). in *Resolução da Diretoria Colegiada n. 20*. Editor A. N. D. V. Sanitária (Brazil).

Bergman, M., Huikko, S., Huovinen, P., Paakkari, P., and Seppälä, H. (2006). Macrolide and Azithromycin Use Are Linked to Increased Macrolide Resistance in Streptococcus Pneumoniae. *Antimicrob. Agents Chemother.* 50 (11), 3646–3650. doi:10.1128/AAC.00234-06

Brazil, SNGPC (2021). *BRAZILIAN OPEN DATA PORTAL*. [cited 2021 August, 2021]; Available from: https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-controlados-e-antimicrobianos-medicamentos-industrializados.

Brodeur, A., Clark, A. E., Fleche, S., and Powdthavee, N. (2021). COVID-19, Lockdowns and Well-Being: Evidence from Google Trends. *J. Public Econ.* 193, 104346. doi:10.1016/j.jpubeco.2020.104346

Bruyndonckx, R., and Coenen, S. (2021). Antibiotic Use and Resistance in Belgium: the Impact of Two Decades of Multi-Faceted Campaigning. *Acta Clin. Bleg.* 76 (4), 280–288. doi:10.1080/17843286.2020.1721135

Budhathoki, P., Shrestha, D. B., Khadka, S., and Rawal, E. (2021). Is Hydroxychloroquine with Azithromycin a Good Combination in COVID-19 Compared to Hydroxychloroquine Alone from Cardiac Perspective? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nepal Health Res. Counc.* 19 (1), 1–9. doi:10.33314/jnhrc.v19i1.3270

Castro-Lopes, A., and Correia, S. (2021). Increase of Antimicrobial Consumption in a Tertiary Care Hospital during the First Phase of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)* 10 (7), 778. doi:10.3390/antibiotics10070778

Cavalcanti, A. B., Zampieri, F. G., Rosa, R. G., Azevedo, L. C. P., Veiga, V. C., Avezum, A., et al. (2020). Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-To-Moderate Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 383 (21), 2041–2052. doi:10.1056/NEJMoa2019014

Chiapinotto, S., Sarria, E. E., Mocelin, H. T., Lima, J. A. B., Mattiello, R., and Fischer, G. B. (2021). Impact of Non-pharmacological Initiatives for COVID-19 on Hospital Admissions Due to Pediatric Acute Respiratory Illnesses. *Paediatr. Respir. Rev.* 39, 3–8. doi:10.1016/j.prrv.2021.04.003

Cucinotta, D., and Vanelli, M. (2020). WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 91 (1), 157–160. doi:10.23750/abm.v91i1.9397

Diaz-Arocutipa, C., Brañez-Condorena, A., and Hernandez, A. V. (2021). QTc Prolongation in COVID-19 Patients Treated with Hydroxychloroquine, Chloroquine, Azithromycin, or Lopinavir/ritonavir: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 30 (6), 694–706. doi:10.1002/pds.5234

Doan, T., Worden, L., Hinterwirth, A., Arzika, A. M., Maliki, R., Abdou, A., et al. (2020). Macrolide and Nonmacrolide Resistance with Mass Azithromycin Distribution. *N. Engl. J. Med.* 383 (20), 1941–1950. doi:10.1056/nejmoa2002606

Fiolet, T., Guihur, A., Rebeaud, M. E., Mulot, M., Peiffer-Smadja, N., and Mahamat-Saleh, Y. (2021). Effect of Hydroxychloroquine with or without Azithromycin on the Mortality of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 27 (1), 19–27. doi:10.1016/j.cmi.2020.08.022

Furtado, R. H. M., Berwanger, O., Fonseca, H. A., Corrêa, T. D., Ferraz, L. R., Lapa, M. G., et al. (2020). Azithromycin in Addition to Standard of Care versus Standard of Care Alone in the Treatment of Patients Admitted to the Hospital with Severe COVID-19 in Brazil (COALITION II): a Randomised Clinical Trial. *Lancet* 396 (10256), 959–967. doi:10.1016/S0140-6736(20)31862-6

Gallo Marin, B., Aghagoli, G., Lavine, K., Yang, L., Siff, E. J., Chiang, S. S., et al. (2021). Predictors of COVID-19 Severity: A Literature Review. *Rev. Med. Virol.* 31 (1), 1–10. doi:10.1002/rmv.2146

Gautret, P., Lagier, J. C., Parola, P., Hoang, V. T., Meddeb, L., Sevestre, J., et al. (2020). Clinical and Microbiological Effect of a Combination of Hydroxychloroquine and Azithromycin in 80 COVID-19 Patients with at Least a Six-Day Follow up: A Pilot Observational Study. *Trav. Med Infect Dis* 34, 101663. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101663

Ghazy, R. M., Almaghraby, A., Shaaban, R., Kamal, A., Beshir, H., Moursi, A., et al. (2020). A Systematic Review and Meta-Analysis on Chloroquine and Hydroxychloroquine as Monotherapy or Combined with Azithromycin in COVID-19 Treatment. *Sci. Rep.* 10 (1), 22139. doi:10.1038/s41598-020-77748-x

Gilzad-Kohan, H., and Jamali, F. (2020). Anti-Inflammatory Properties of Drugs Used to Control COVID-19 and Their Effects on the Renin-Angiotensin System and Angiotensin-Converting Enzyme-2. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 23, 259–277. doi:10.18433/jpps31346

Grau, S., Echeverria-Esnal, D., Gómez-Zorrilla, S., Navarrete-Rouco, M. E., Masclans, J. R., Espona, M., et al. (2021). Evolution of Antimicrobial Consumption during the First Wave of COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)* 10 (2), 132. doi:10.3390/antibiotics10020132

Grau, S., and Hernández, S. (2021). Antimicrobial Consumption Among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)* 10 (8), 943. doi:10.3390/antibiotics10080943

Group, I. C. C. (2021). COVID-19 Symptoms at Hospital Admission Vary with Age and Sex: Results from the ISARIC Prospective Multinational Observational Study. *Infection* 49 (5), 889–905. doi:10.1007/s15010-021-01599-5

Ha, D., Oh, M., Son, C., Kang, J. G., Hwang, H., Moon, S. B., et al. (2022). Sustained Reduction in Urgent Care Antibiotic Prescribing during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: An Academic Medical Center's Experience. *Open Forum Infect. Dis.* 9 (2), ofab662. doi:10.1093/ofid/ofab662

Huang, C. (2021). Pediatric Non-COVID-19 Community-Acquired Pneumonia in COVID-19 Pandemic. *Int. J. Gen. Med.* 14, 7165–7171. doi:10.2147/IJGM.S333751

Kashour, Z., Riaz, M., Garbati, M. A., AlDosary, O., Tlayjeh, H., Gerberi, D., et al. (2021). Efficacy of Chloroquine or Hydroxychloroquine in COVID-19 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos Med.* 76 (1), 30–42. doi:10.1093/jac/dkaa403

Kim, M. S., An, M. H., Kim, W. J., and Hwang, T. H. (2020). Comparative Efficacy and Safety of Pharmacological Interventions for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Plos Med.* 17 (12), e1003501. doi:10.1371/journal.pmed.1003501

King, L. M., Lovegrove, M. C., Shehab, N., Tsay, S., Budnitz, D. S., Geller, A. I., et al. (2021). Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions during the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clin. Infect. Dis.* 73 (3), e652–e660. doi:10.1093/cid/ciaa1896

Kuitunen, I., Artama, M., Mäkelä, L., Backman, K., Heiskanen-Kosma, T., and Renko, M. (2020). Effect of Social Distancing Due to the COVID-19 Pandemic on the Incidence of Viral Respiratory Tract Infections in Children in Finland during Early 2020. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 39 (12), e423–e427. doi:10.1097/INF.0000000000002845

Kuitunen, I., Ponkilainen, V. T., Launonen, A. P., Reito, A., Hevonkorpi, T. P., Paloneva, J., et al. (2020). The Effect of National Lockdown Due to COVID-19 on Emergency Department Visits. *Scand. J. Trauma Resusc Emerg. Med.* 28 (1), 114. doi:10.1186/s13049-020-00810-0

Kumar, J., Jain, S., Meena, J., and Yadav, A. (2021). Efficacy and Safety of Hydroxychloroquine/chloroquine against SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Infect. Chemother.* 27 (6), 882–889. doi:10.1016/j.jiac.2021.02.021

Laopaiboon, M., Panpanich, R., and Swa Mya, K. (2015). Azithromycin for Acute Lower Respiratory Tract Infections. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015 (3), Cd001954. doi:10.1002/14651858.CD001954.pub4

Mallah, S. I., Ghorab, O. K., Al-Salmi, S., Abdellatif, O. S., Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., et al. (2021). COVID-19: Breaking Down a Global Health Crisis. *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* 20 (1), 35. doi:10.1186/s12941-021-00438-7

Million, M., Lagier, J. C., Gautret, P., Colson, P., Fournier, P. E., Amrane, S., et al. (2020). Early Treatment of COVID-19 Patients with Hydroxychloroquine and Azithromycin: A Retrospective Analysis of 1061 Cases in Marseille, France. *Trav. Med Infect Dis* 35, 101738. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101738

Million, M., Roussel, Y., Gautret, P., and Raoult, D. (2021). Effect of Hydroxychloroquine and Azithromycin on SARS-CoV-2 Clearance in COVID-19 Patients, a Meta-Analysis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 57 (1), 106240. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.106240

Morawska, L., and Cao, J. (2020). Airborne Transmission of SARS-CoV-2: The World Should Face the Reality. *Environ. Int.* 139, 105730. doi:10.1016/j.envint.2020.105730

Norman, C., Svensson, M., Schmidt, I., Bergfeldt, V. S., Obeid, R., Ternhag, A., et al. (2022). Reduced Dispensing of Prescribed Antibiotics during the Covid-19 Pandemic Has Not Increased Severe Complications from Common Infections. *BMC Public Health* 22 (1), 252. doi:10.1186/s12889-022-12692-1

O'Driscoll, M., Santos, G. R. D., Wang, L., and Cummings, D. A. T. (2021). Age-specific Mortality and Immunity Patterns of SARS-CoV-2. *Nat. Res.* 590 (7844), 1140–1145. doi:10.1038/s41586-020-2918-0

Prodromos, C., and Rumschlag, T. (2020). Hydroxychloroquine Is Effective, and Consistently So when provided Early, for COVID-19: a Systematic Review. *New Microbes New Infect.* 38, 100776. doi:10.1016/j.nmni.2020.100776

Rosenberg, E. S., Dufort, E. M., Udo, T., Wilberschied, L. A., Kumar, J., Tesoriero, J., et al. (2020). Association of Treatment with Hydroxychloroquine or Azithromycin with In-Hospital Mortality in Patients with COVID-19 in New York State. *Jama* 323 (24), 2493–2502. doi:10.1001/jama.2020.8630

Schroeder, M. R., and Stephens, D. S. (2016). Macrolide Resistance in Streptococcus Pneumoniae. *Front Cel Infect Microbiol* 6, 98. doi:10.3389/fcimb.2016.00098

Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Kum, E., et al. (2020). Drug Treatments for Covid-19: Living Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Bmj* 370, m2980. doi:10.1136/bmj.m2980

Sulis, G., Batomen, B., Kotwani, A., Pai, M., and Gandra, S. (2021). Sales of Antibiotics and Hydroxychloroquine in India during the COVID-19 Epidemic: An Interrupted Time Series Analysis. *Plos Med.* 18 (7), e1003682. doi:10.1371/journal.pmed.1003682

Who (2021). *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.

Wu, R., Wang, L., Kuo, H. D., Shannar, A., Peter, R., Chou, P. J., et al. (2020). An Update on Current Therapeutic Drugs Treating COVID-19. *Curr. Pharmacol. Rep.* 6 (3), 1–15. doi:10.1007/s40495-020-00216-7

Young, E. H., Panchal, R. M., Yap, A. G., and Reveles, K. R. (2020). National Trends in Oral Antibiotic Prescribing in United States Physician Offices from 2009 to 2016. *Pharmacotherapy* 40 (10), 1012–1021. doi:10.1002/phar.2456

Zarogoulidis, P., Papanas, N., Kioumis, I., Chatzaki, E., Maltezos, E., and Zarogoulidis, K. (2012). Macrolides: from *In Vitro* Anti-inflammatory and Immunomodulatory Properties to Clinical Practice in Respiratory Diseases. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 68 (5), 479–503. doi:10.1007/s00228-011-1161-x

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's Note: All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Copyright © 2022 Del Fiol, Bergamaschi, De Andrade, Lopes, Silva and Barberato-Filho. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Artigo submetido ao *European Journal of Pediatrics*
Qualis: A2
Fator de impacto: 2,42
Status: Aguardando revisores

Antibiotic use in Brazilian children: impacts of the COVID-19 pandemic

Fernando de Sá Del Fiol[1*], Isaltino Pereira de Andrade-Jr.[1]

1. Doctoral Program in Pharmaceutical Sciences - University of Sorocaba

* Corresponding author: Prof. Fernando de Sá Del Fiol : Fernando.fiol@prof.uniso.br
Adress: University of Sorocaba Rod. Raposo Tavares, km 92,5 Sorocaba, SP Brazil

We would be grateful if the enclosed "**Antibiotic use in Brazilian children: impacts of the COVID-19 pandemic**", could be considered for publication.

Statements and Declarations

1. This material is original and is not previously published.

2. All authors have made substantial contributions to all of the following: conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafting the article and final approval of the submitted version.

3. The data that support the findings of this study are openly available at https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-controlados-e-antimicrobianos-medicamentos-industrializados

4. There was no need for approval of ethical aspects in research for the execution of this study.

5. **Competing Interests and Funding:** There are no public or private investments in the execution of this study. There are no Competing Interests to be declared by the authors

Prof. Fernando de Sá Del Fiol

Corresponding author

Title: Antibiotic use in Brazilian children: impacts of the COVID-19 pandemic

Abstract

Purpose: The COVID-19 brought a new model of sanitary behavior (social distancing, etc.) that may have reduced the transmissibility of respiratory diseases, reflecting in the number of antibiotic prescriptions. This study evaluated antibiotic prescriptions for children throughout Brazil, between 2014 and 2021. Methods: An interrupted time series was conducted to assess variations in antibiotic consumption by the 1–12-year-old children. Joinpoint regression was used to assess the monthly variations. Results: 86 million prescriptions were evaluated. On average, there was a 54% reduction in prescriptions during the pandemic. Amoxicillin showed a reduction of 65%. Joinpoint regression showed that the pandemic altered the prescription growth curve, changing the trend to a 22% drop per month.

Conclusion: The new sanitary behavior showed us that it is possible, decreasing the use of antibiotics, to control the children's respiratory health.

Keywords: antibiotics, children, COVID-19.

Introduction: The coronavirus (COVID-19) pandemic has caused numerous worldwide economic, social, and health repercussions. Social distancing, face masks, and children's classes in an "online" form have brought a notable decrease in medical consultations motivated by respiratory infections [1; 2], affecting the prescription of antibiotics, especially for children. We evaluated the number of antibiotic medical prescriptions for children in Brazil between 2014 and 2021 to examine the possible reduction in the consumption of antibiotics that the pandemic may have brought [3].

Methods: An interrupted time series was conducted to assess variations in antibiotic consumption by the 1–12-year-old children between 2014 and 2021 (July). The data were obtained from The National Controlled Products Management System (SNGPC) that contains data on the number of antibiotic units sold in pharmacies throughout Brazil. Data selection only considered medical, not dental or veterinary, prescriptions. Joinpoint regression was used to assess the monthly variations. Statistics was applied to identify the best-fitting points to determine statistically significant changes in time-series data [4]. To compare the average monthly sales between 2014 and the pandemic period, analysis of variance (ANOVA), followed by the Dunnett multiple comparison test (Graph Pad Instat, version 3.05), was performed.

Results: During 2014 (Jan) and 2021 (July), 76,895,784 prescriptions involving antibiotics for 1–12-year-old children were evaluated. Amoxicillin (with or without beta-lactamase inhibitors) represented 55% of prescriptions, followed by azithromycin (18.8%), cephalexin (12.3%), SXT (sulfamethoxazole and trimethoprim) (5.3%), and ceftriaxone (4.1%). In addition, we found metronidazole, cefadroxil, levofloxacin, benzylpenicillin-benzathine, and erythromycin in less than 2% of the prescriptions.

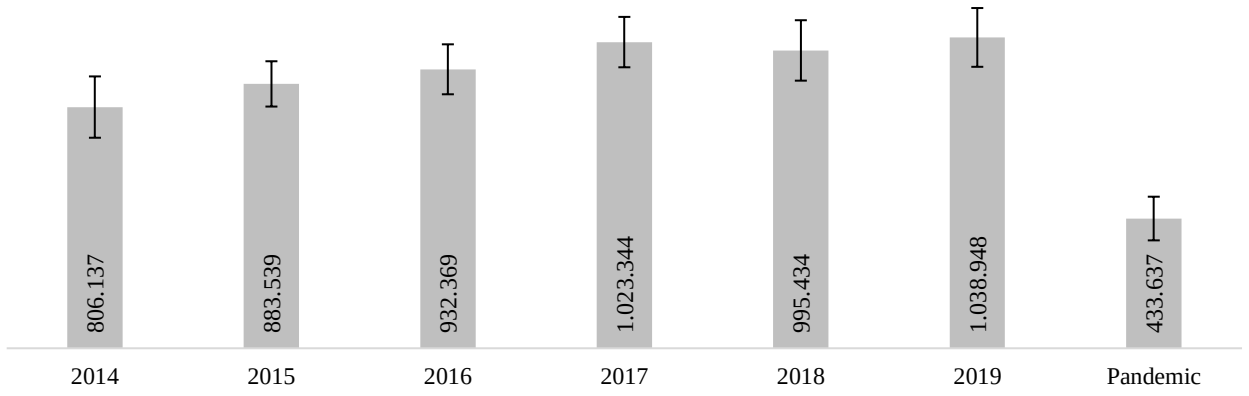


Figure 1. Average monthly consumption (± standard deviation) of antibiotics in Brazil, by children aged 1–12 years, during 2014–2019 and the pandemic period (Jan 2020–July 2021).

The data in Figure 1 reveal a significant reduction in the average monthly consumption of antibiotics during the pandemic ($P < 0.0001$). Historical data show average sales of around 800,000 units/month in 2014, reaching more than 1 million/month in 2019. However, sales dropped significantly during the Pandemic period (Jan 2020 to July 2021), showing a reduction in the monthly average of about 54% in sales ($P < 0.0001$), reaching 433 thousand units/month.

Table 1. Monthly average of commercial units of antibiotics sold in Brazil for children aged 1–12 years, between 2014 and 2019 and during the pandemic period (Jan 2020 to July 2021)

	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Pandemic	Sales Reduction (%)
Amoxicillin	460,879	485,696	514,597	586,303	576,264	603,683	186,655	65.3*
Azithromycin	137,195	149,734	165,952	186,835	188,782	198,973	110,989	35.1*
Cefalexin	101,731	108,492	119,554	116,504	111,688	112,854	73,262	34.4*
SXT	49,747	53,221	53,180	50,007	45,185	45,841	26,990	45.5*
Ceftriaxone	46,871	40,391	31,520	40,286	40,894	43,614	15,667	61.4*
Cefadroxil	13,542	12,943	12,330	11,870	11,063	10,947	5,403	55.4*
Metronidazole	20,898	19,611	19,986	17,668	11,313	12,818	8,834	48.1*
Levofloxacin	4,414	5,179	6,306	7,249	7,376	6,750	3,990	35.7*
Penicillin G benzathine	2,445	2,908	5,088	3,836	2,644	3,460	1,847	45.6*
Erythromycin	6,823	5,364	3,856	2,786	225	8	1	99.9*
Total	806,137	883,539	932,369	1,023,344	995,434	1,038,948	433,637	54.1*

* Statistically significant reduction – ($P < 0.0001$). Dunnett Multiple Comparisons Test. SXT – (sulfamethoxazole and trimethoprim).

The data in Table 1 show the monthly averages of units sold for all antibiotics between 2014 and 2019 and during the pandemic period and the variation in sales (%). When comparing the sales of all antibiotics during the pandemic with previous years' averages, they appear to have dropped by 54%. For the most prescribed antibiotic in the country, amoxicillin, the reduction in sales was 65%. Although some studies in adults [5; 6] have shown an increase in consumption of azithromycin during the pandemic due to its alleged activity against COVID, these same studies also showed a reduction in the consumption of azithromycin in children of approximately 35% during the study period.

Historical data also show a steady drop (regardless of the pandemic) in erythromycin prescriptions. With an average of 6,800 monthly prescriptions in 2014, and practically zero number of units was sold in 2019 and during the pandemic. Certainly, the dosage convenience of azithromycin has overcome the discomfort of 4 daily doses of erythromycin, leading physicians to prescribe azithromycin instead [7-9].

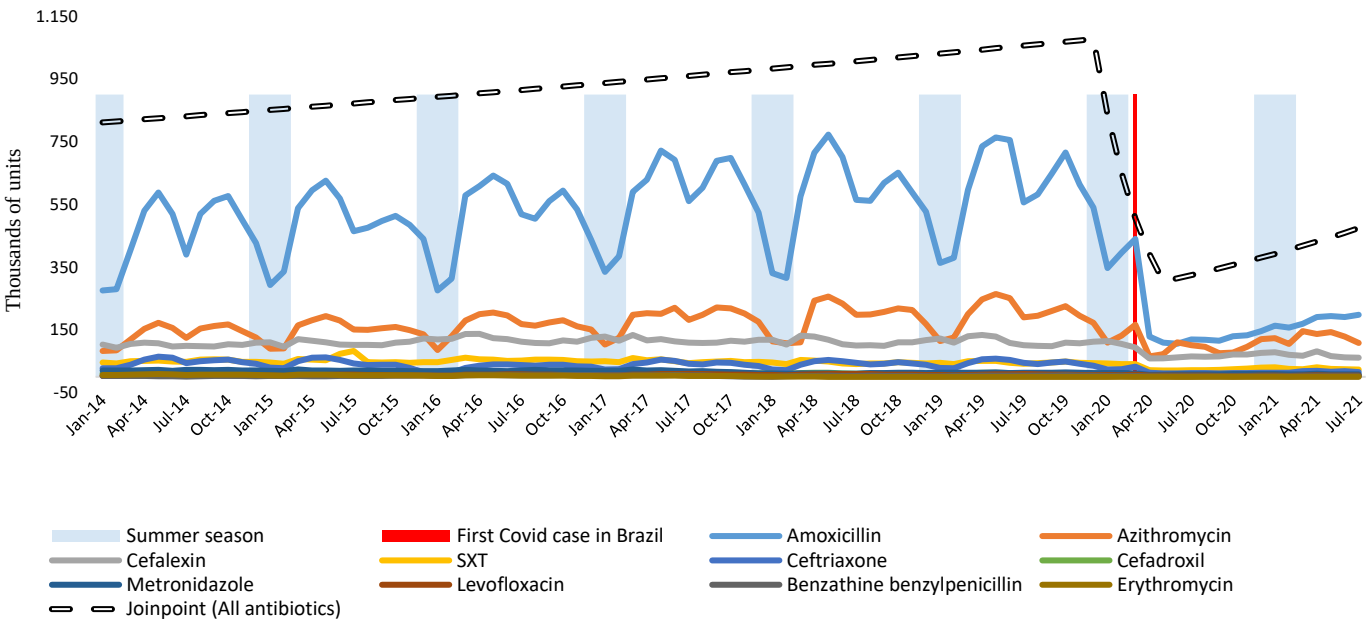


Figure 2. Monthly average of antibiotic sales (2014 Jan to 2021 July), beginning of the pandemic in Brazil (red line), summer season (blue bars), and Joinpoint regression (dashed line).

The data in Figure 2 show the monthly variation in the consumption of the 10 antibiotics most sold in Brazil for children. The blue bars mark the hottest months of the year (summer), making the annual seasonality clear in antibiotic prescriptions for the treatment of respiratory infections (amoxicillin and azithromycin). The figure also marks (in red) the date of the first COVID case in Brazil, coinciding with the abrupt drop in the sale of all antibiotics intended for children. The evaluation using Joinpoint regression (dashed black line) shows, from January 2014, an average monthly growth of 0.4% in the sales of all antibiotics until January 2020, when it marks an average monthly decrease in sales of around 22.3%. The average monthly drop continued until May 2020. In June, average sales started to increase by approximately 3.21% per month, continuing until the final date of the study (July 2021).

Discussion: We found a significant reduction in the consumption of antibiotics by Brazilian children during the pandemic. As other studies have shown [10-12], social distancing and the new sanitary habits imposed by the pandemic (masks and hand hygiene) are fundamental for reducing respiratory infections and the consequent use of antibiotics. Although the pandemic has brought countless personal and humanitarian tragedies, it has shown that the new norms of sanitary behavior can be fundamental in reducing the transmissibility of respiratory infectious diseases and the consequent decrease in the consumption of antibiotics. Furthermore, a global decrease in prescriptions and consumption of antibiotics will likely decrease the emergence of new resistant bacteria. Consequently, the likelihood of a new, this time of antibiotic-resistant bacteria, pandemic may decrease.

References:

1. Rezel-Potts E, L'Esperance V, Gulliford MC (2021) Antimicrobial stewardship in the UK during the COVID-19 pandemic: a population-based cohort study and interrupted time-series analysis. The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners 71:e331-e338
2. Glazier RH, Green ME, Wu FC, Frymire E, Kopp A, Kiran T (2021) Shifts in office and virtual primary care during the early COVID-19 pandemic in Ontario, Canada. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 193:E200-e210
3. King LM, Lovegrove MC, Shehab N, Tsay S, Budnitz DS, Geller AI, Lind JN, Roberts RM, Hicks LA, Kabbani S (2021) Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 73:e652-e660
4. National Cancer Institute - Division of Cancer Control and Population Science; Joinpoint regression program, version 4.5.0.1.2017.
5. Sulis G, Batomen B, Kotwani A, Pai M, Gandra S (2021) Sales of antibiotics and hydroxychloroquine in India during the COVID-19 epidemic: An interrupted time series analysis. PLoS medicine 18:e1003682
6. Bogdanić N, Močibob L, Vidović T, Soldo A, Begovać J (2022) Azithromycin consumption during the COVID-19 pandemic in Croatia, 2020. PloS one 17:e0263437
7. Manfredi R, Jannuzzi C, Mantero E, Longo L, Schiavone R, Tempesta A, Pavesio D, Pecco P, Chiodo F (1992) Clinical comparative study of azithromycin versus erythromycin in the treatment of acute respiratory tract infections in children. Journal of chemotherapy (Florence, Italy) 4:364-370
8. Daniel R (1991) Simplified treatment of acute lower respiratory tract infection with azithromycin: a comparison with erythromycin and amoxycillin. European Azithromycin Study Group. The Journal of international medical research 19:373-383
9. den Hollander JG, Knudsen JD, Mouton JW, Fuursted K, Frimodt-Møller N, Verbrugh HA, Espersen F (1998) Comparison of pharmacodynamics of azithromycin and erythromycin in vitro and in vivo. Antimicrobial agents and chemotherapy 42:377-382
10. Norman C, Svensson M, Schmidt I, Bergfeldt VS, Obeid R, Ternhag A, Struwe JL (2022) Reduced dispensing of prescribed antibiotics during the Covid-19 pandemic has not increased severe complications from common infections. BMC public health 22:252
11. Katz SE, Spencer H, Zhang M, Banerjee R (2021) Impact of the COVID-19 Pandemic on Infectious Diagnoses and Antibiotic Use in Pediatric Ambulatory Practices. Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 10:62-64
12. Chan KH, Lee PW, Chan CY, Lam KBH, Ho PL (2020) Monitoring respiratory infections in covid-19 epidemics. BMJ (Clinical research ed) 369:m1628

Artigo submetido ao *The Journal of Veterinary of Medical Sciences*
Qualis: A2
Fator de impacto: 1,23
Status: Aguardando revisores

Full paper, Public Health

Increase in veterinary prescriptions of azithromycin during the COVID-19 pandemic in Brazil

Running head: AZITHROMYCIN IN COVID-19

Fernando de Sá Del Fiol[1*], Cristiane de Cassia Bergamaschi[1], Isaltino Pereira de Andrade-Jr.[1], Marcus Tolentino da Silva[1], Silvio Barberato-Filho[1], Bianca Gianola Bellini Silva[2], Andrea Cristina Higa Nakaghi[2], Luciane Cruz Lopes[1]

1. Doctoral Program in Pharmaceutical Sciences - University of Sorocaba
2. Veterinary School – University of Sorocaba

* Corresponding author: Prof. Fernando de Sá Del Fiol:

Fernando.fiol@prof.uniso.br

Adress: University of Sorocaba Rod. Raposo Tavares, km 92,5 Sorocaba, SP Brazil

ABSTRACT

With the advent of the pandemic in 2020 and the lack of perspectives for the treatment of COVID-19, numerous therapeutic proposals have emerged, including hydroxychloroquine and azithromycin. Therefore, some studies have shown that in many countries, the demand for azithromycin has increased during pandemic. In Brazil, antibiotics can only be purchased with a medical, dental, or veterinary prescription. This study aimed to determine whether the number of prescriptions made by veterinarians (which could be used by humans) has increased during the pandemic.Data on the purchase of antibiotics made under veterinary prescriptions in Brazilian pharmacies between 2014 and 2021 were collected. To assess the changes in monthly trends in the use of the selected antibiotics, we applied the Joinpoint regression. The most prescribed antibiotic in all years was cephalexin (35%), followed by amoxicillin (24%). During pandemic, sales of azithromycin substantially increased. Regression analysis showed that since 2014, azithromycin prescriptions grew by an average of 0.67% per month. At the beginning of the pandemic, the monthly growth rate became 12.64%. When comparing azithromycin sales during the pandemic with the historical average (2014–2019), the increase was 41%.

During the pandemic, there was no animal health situation in Brazil that required the use of this antibiotic. Veterinary prescriptions may have been an instrument for human access to azithromycin for the treatment of COVID-19. Stricter enforcement policies are needed to address this problem to avoid antimicrobial resistance.

Keywords: Covid-19; Azithromycin, Veterinary

INTRODUCTION: On December 12, 2019, the Municipal Health Commission of Wuhan, China, declared that 27 people had been infected by a new type of coronavirus (SARS-CoV-2), which causes severe acute respiratory syndrome [13]. The main symptoms of the disease include fever, cough, and fatigue, in addition to changes in smell and taste, which could worsen viral pneumonia, the main cause of death associated with COVID-19 [1]. This new variant of the virus spread to all continents, leading the World Health Organization to declare a worldwide pandemic on March 11, 2020 [14].

The initial recommendations of the health authorities of all countries were social isolation, use of masks, and in some situations, the lockdown of entire cities and regions [2]. The scenario at the beginning of the pandemic brought fear, uncertainty, and insecurity to not only all populations, but also to the medical and scientific community owing to mortality rates of approximately 3%, uncertainty about the pathogenesis of the disease, and lack of treatments and vaccines. [28].

The high number of deaths and the uncertainty about therapeutic approaches have led to numerous proposals for drug repositioning, with the aim of combating the new disease [9, 15, 18, 26]. Among the numerous treatment proposals, an association between hydroxychloroquine and azithromycin has emerged as a therapeutic option, with a large number of articles and meta-analyses evaluating this proposal [18, 25, 30, 33]. The anti-inflammatory and immunomodulatory activities of macrolides inspired the search for new treatments, and the hope that their activity could improve the clinical condition of patients affected by COVID-19 [35].

In view of this possibility, there was a rush to pharmacies in the search for these drugs. Brazilian data from companies linked to the online sale of medicines showed that the demand for hydroxychloroquine has increased by approximately 17,000% in the second half of March

2020, when compared to the first week of that month [32]. Similarly, the search for azithromycin occurred simultaneously in multiple countries. In Croatia, the demand for azithromycin in pharmacies increased by 1.94-fold during the pandemic, that is almost double the historically recorded demand. [8]. Other countries have also shown an increase in azithromycin consumption at the same levels [20].

Since 2013, Brazilian pharmacies and drugstores have been required to record all the following data on the sales of antibiotics: the prescriber category (dentist, doctor, or veterinarian) and patient data. Thus, since 2013, there has been no possibility of purchasing an antibiotic in a pharmacy in Brazil without presenting a prescription from a valid prescriber [4].

Therefore, this study analyzed whether the number of azithromycin prescriptions made by veterinarians has changed during the pandemic, similar to other countries.

MATERIALS AND METHODS

Study design

This was an interrupted time series study (2014–2021) that analyzed the consumption trends of the most prescribed oral antibiotics by veterinarians in Brazil (outcome of interest) during the COVID-19 pandemic (exposure of interest) and sold in pharmacies and drugstores in Brazil.

Setting and study size

Since 2013, all pharmacies and drugstores in Brazil are required to register in the National System of Controlled Products Management (SNGPC), the amount of antibiotics sold, the professional registration number of the prescriber, and the data of the patient who will use

the antibiotic [4]. Sales data for the most prescribed oral antibiotics by veterinarians and sold in pharmacies and drugstores were collected between January 2014 and July 2021.

Data sources, measurement, and variables

Data were collected in CSV format at the SNGPC, taken to a data server, and then the following variables were extracted: name and amount of the active ingredient and veterinarian prescriber. All prescriptions containing at least one antibacterial agent under special control were considered for data collection [4].

Studies on drug consumption are typically conducted on DDD/1000 inhabitants. In this case, there is no reference for calculating the DDDs because they are prescribed for animals. Thus, the number of commercial units sold in pharmacies and drugstores under veterinary prescriptions was used in the calculation.

Statistical methods

To assess the changes in monthly trends in the use of the antibiotics studied, we applied joinpoint regression, a statistical method used to identify the best-fitting points in case of the presence of a statistically significant change in the trend, assessing changes in time series data [23]. The Joinpoint Regression Program was used (version 4.9.0.0. March 2021; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute).

RESULTS

Table 1 shows the most prescribed oral antibiotics by veterinarians, sold in pharmacies in Brazil between January 2014 and July 2021. Cephalexin accounted for more than 35% of all

prescriptions, followed by amoxicillin (24%). The amoxicillin data contemplated its use alone or in association with beta-lactamase inhibitors.

Table 2 shows the average monthly sales, from 2014 to 2021, of oral antibiotics prescribed by veterinarians, and the increase in percentage, comparing the monthly averages sold in 2021 with 2014. An increase in the sales of all antimicrobials during the study period was noted. In 2014, there was an average sale of 100,000 commercial units of all antibiotics, which, in just seven years, reached more than 169,000 units, an average increase of 68.9%. Azithromycin and metronidazole showed the highest percentage of increase. Brazil is currently the third country in terms of the total population of pets, according to information from the Brazilian Association of the Pet Products Industry (2022). Moreover, data from the Federal Council of Veterinary Medicine show that, from 2017 to 2020, the number of veterinarians in Brazil jumped from 111,000 to more than 145,000, a 30% increase in the number of professionals in just 3 years [17].

For azithromycin, the numbers show the monthly average of 4,449 commercial units sold in 2014. This number reaches 10,484 units in 2020 and 13,921 units in 2021, with an increase of approximately 212% between 2014 and 2021.

Figure 1 shows the monthly evolution of sales of commercial azithromycin units prescribed by veterinarians in Brazilian pharmacies. In addition to the ever-increasing number of veterinarians and attendances, the number of prescriptions has remarkably increased since March 2020. Sales of azithromycin increased from 6,038 units in February 2020 to 10,149 units in the following month (an increase of approximately 68% in just 1 month). With a relapse in the pandemic in Brazil, the same phenomenon was repeated between the months of October and December 2020, with sales rising from 8,275 units in October to 16,852 units, making an increase of more than 100% in just 60 days.

The joinpoint regression model evaluates the monthly trends in azithromycin sales, marking points (joinpoint) where there are trend changes on this curve, showing the monthly percentage change and its statistical significance. The regression analysis showed that the sale of azithromycin grew by 0.67% per month since May 2014. This growth trend remained stable until March 2020 (beginning of the pandemic), when it started to grow 12.64% per month, in a statistically significant manner until at least June of the same year (Figure 2).

Table 3 shows the percentage share of sales for each antibiotic in veterinary prescriptions from 2014 to 2021. Sales of azithromycin between 2014 and 2019 represented, on average, 4.6% of the sales of all prescribed antibiotics by veterinarians. In 2020 and 2021, sales represented 6.72% and 8.2%, respectively.

Discussion

Between January 2014 and July 2021, cephalexin represented more than a third of all the units sold in veterinary prescriptions, followed by amoxicillin. Furthermore, the sales of all antimicrobials have remarkably increased during this period, especially azithromycin (212.9%) and metronidazole (137.6%).

The average monthly sales of commercial units of azithromycin in pharmacies in Brazil, prescribed by veterinarians, increased from March 2020. This was when the first cases of COVID-19 appeared in Brazil and the search for treatments that could treat or lessen the effects of the new disease was sought after, which included the use of azithromycin. Regression analysis showed that the sale of azithromycin grew by 0.67% per month since May 2014. This growth trend remained stable until March 2020, when it began to grow at 12.64% per month.

Another fact that draws attention to the rapid growth in the sales of azithromycin in the treatment of animals is the share of this drug in the total number of antibiotics sold in veterinary medicine during the study period. The sales of azithromycin between 2014 and 2019

represented, on average, 4.6% of the sales of all antibiotics prescribed by veterinarians, this percentage being 6.72% and 8.2%, in the years 2020 and 2021, respectively.

An assessment of the use of antibiotics in cats in Switzerland showed that together, azithromycin, lincosamides, amphenicols, and nitroimidazoles accounted for less than 2% of all prescriptions for cats in the country between 2016 and 2018 [22]. Similarly, another study in Switzerland evaluated the prescription profile of antibiotics intended for animals. In that study, the entire macrolide group represented only 1.5% of the prescriptions for dogs and 0.1% for cats [31]. In the present study, azithromycin represented 8.2% of the prescriptions in 2021, which is five times greater than that in the aforementioned study. [31].

A working group formed by professors from American universities, and supported by the International Society for Companion Animal Infectious Diseases, published important guidelines on the use of antibiotics in animals. The guidelines note that, for the treatment of feline ocular chlamydiosis, azithromycin should only be used if other treatments with tetracyclines or penicillin are not effective. Likewise, the guidelines state a lack of evidence to guide the use of azithromycin in the treatment of suspected bacterial pneumonia [27]. Allerton et al. (2021) stated that macrolides should be of restricted use in veterinary practice and not of the first choice, and their prescription should be conditioned to the results of sensitivity or antibiogram tests [3].

Azithromycin is an antimicrobial agent with important effect on exclusive organelles of protozoa, such as *Babesia* spp. and *Toxoplasma gondii*, which are important and common parasites in veterinary routine. The efficacy of treating babesiosis with azithromycin alone or in combination has already been demonstrated in dogs infected with different *Babesia* species [7, 24]. However, the drug is not the main indication for the treatment of the disease caused by *Babesia vogeli* detected in Brazil [12]. Animals are usually asymptomatic to *T. gondii* infection,

and dogs in particular, rarely suffer from toxoplasmosis as a primary disease. In these cases, they do not require treatment with antiprotozoal drugs such as azithromycin [10]. Therefore, the indication for the use of azithromycin in the treatment of animal diseases is limited, and there is no public knowledge of any outbreak of infectious diseases that require the use of azithromycin in animals during the pandemic which justifies the sudden and abrupt increase in the number of antibiotics sold.

The increase in azithromycin consumption during the pandemic is not an event that only occurred in the veterinary field. In the field of human medicine, other studies have also found increased consumption of antibiotics during the pandemic. In some cases, consumption has increased by up to two-fold [11, 19, 34]. Sulis and Batomen (2021) [34] reported the increase in azithromycin use in India during the pandemic, jumping from 26.4 million to 49.2 million doses, an increase of 53%, justifying its use as a possible treatment for COVID-19. In March 2021, data from the American Veterinary Medical Association showed that only 115 cats and 81 dogs worldwide were infected by SARS-CoV-2 [5]. However, Manzini et al. (2021) [29] pointed out that most domestic animals that tested positive for COVID-19, manifesting mild clinical signs or remaining asymptomatic, do not play a role in the transmission of the disease; therefore, antibiotic therapy is of questionable indication.

A point worth mentioning is the prescription of antibiotics by veterinarians, which indicates commercial preparations intended for humans. Options in the veterinary drug market are restricted and expensive compared to human drugs, whose preparations, in most of the cases, are also suitable for the treatment of pets.

The use of drugs by humans prescribed for animals is not a new problem, as well as the administration of human drugs to animals without veterinary guidance. In 2002, in the United States, 1,077 veterinarians answered a questionnaire about their perceptions of the use of

medicines intended for animals but used in humans. The question was, “What percent of your clients, whose animals you treat, do you suspect misuse of veterinary medications in themselves, their children, or friends?” Responses showed that, on average, 23% could use prescription drugs in humans and 39% could be using over-the-counter veterinary medications. This study also showed that the most used classes by humans were anti-inflammatory and analgesics, followed by antibiotics [16].

The exaggerated and extensive use of certain antibiotics, such as azithromycin, will, as is already known, exert great selective pressure on the local microbiome, favoring the emergence of multi-resistant microbial specimens such as non-typhoidal *Salmonella* strains [21] and *Enterobacteriaceae* [6]. This excessive and unnecessary use must be discouraged to fight and prevent the emergence of antibiotic-resistant bacteria.

Conclusions Drug prescriptions for humans are exclusively the responsibility of doctors and dentists, while veterinary prescriptions are for the treatment of animals. Disrespecting this determination and distributing antimicrobials without control represent a risk to public health, spreading resistance genes, and thus, shortening the time in which azithromycin can still be clinically effective in the treatment of respiratory infections in humans.

During the study period, the sale of all antimicrobials, especially azithromycin, has substantially increased during the COVID-19 pandemic. Such findings imply the need for even greater rigor in the sale of antimicrobials in Brazil, in addition to measures to inspect and monitor the use of antimicrobials in animals to avoid the worsening of antimicrobial resistance.

Conflict of interest

Transparency declarations: The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Authors' contributions: All authors participated in the extraction and discussion of data, as well as writing and approving the final version of this manuscript.

Funding: There was no financial support from any institution, public or private, for the execution of this study. The work was carried out as part of the assignments of professors-researchers at the University of Sorocaba.

Availability of data: Data are available at: https://dados.gov.br/dataset/venda-de-medicamentos-controlados-e-antimicrobianos-medicamentos-industrializados

Ethics approval and consent to participate: This study did not require ethical approval.

REFERENCES

1. Adil, M. T., Rahman, R., Whitelaw, D., Jain, V., Al-Taan, O., Rashid, F., Munasinghe, A. and Jambulingam, P. 2021. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgraduate Medical Journal* **97**: 110-116.
2. Adil, M. T., Rahman, R., Whitelaw, D., Jain, V., Al-Taan, O., Rashid, F., Munasinghe, A. and Jambulingam, P. 2021. SARS-CoV-2 and the pandemic of COVID-19. *Postgrad Med J* **97**: 110-116.
3. Allerton, F., Prior, C., Bagcigil, A. F., Broens, E., Callens, B., Damborg, P., Dewulf, J., Filippitzi, M. E., Carmo, L. P., Gómez-Raja, J., Harpaz, E., Mateus, A., Nolff, M., Phythian, C. J., Timofte, D., Zendri, F. and Jessen, L. R. 2021. Overview and Evaluation of Existing Guidelines for Rational Antimicrobial Use in Small-Animal Veterinary Practice in Europe. *Antibiotics (Basel)* **10**.
4. ANVISA, R. 2011. Resolução da Diretoria Colegiada n. 20. In: (Sanitária, A. N. d. V. ed.) Brazil.
5. AVMA, A. V. M. A. 2022. SARS-CoV-2 in animals. https://www.avma.org/resources-tools/animal-health-and-welfare/covid-19/sars-cov-2-animals-including-pets.
6. Babu, R., Kumar, A., Karim, S., Warrier, S., Nair, S. G., Singh, S. K. and Biswas, R. 2016. Faecal carriage rate of extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hospitalised patients and healthy asymptomatic individuals coming for health check-up. *J Glob Antimicrob Resist* **6**: 150-153.
7. Baneth, G. 2018. Antiprotozoal treatment of canine babesiosis. *Vet Parasitol* **254**: 58-63.
8. Bogdanić, N., Močibob, L., Vidović, T., Soldo, A. and Begovać, J. 2022. Azithromycin consumption during the COVID-19 pandemic in Croatia, 2020. *PLoS One* **17**: e0263437.

9. Budhathoki, P., Shrestha, D. B., Khadka, S. and Rawal, E. 2021. Is Hydroxychloroquine with Azithromycin a Good Combination in COVID-19 Compared to Hydroxychloroquine Alone from Cardiac Perspective? A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nepal Health Res Counc* **19**: 1-9.
10. Calero-Bernal, R. and Gennari, S. M. 2019. Clinical Toxoplasmosis in Dogs and Cats: An Update. *Front Vet Sci* **6**: 54.
11. Castro-Lopes, A. and Correia, S. 2021. Increase of Antimicrobial Consumption in a Tertiary Care Hospital during the First Phase of the COVID-19 Pandemic. **10**.
12. Checa, R., Montoya, A., Ortega, N., González-Fraga, J. L., Bartolomé, A., Gálvez, R., Marino, V. and Miró, G. 2017. Efficacy, safety and tolerance of imidocarb dipropionate versus atovaquone or buparvaquone plus azithromycin used to treat sick dogs naturally infected with the Babesia microti-like piroplasm. *Parasit Vectors* **10**: 145.
13. Cheng, Z. J. and Shan, J. 2020. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know. *Infection* **48**: 155-163.
14. Cucinotta, D. and Vanelli, M. 2020. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed* **91**: 157-160.
15. Diaz-Arocutipa, C., Brañez-Condorena, A. and Hernandez, A. V. 2021. QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **30**: 694-706.
16. Erramouspe, J., Adamcik, B. A. and Carlson, R. K. 2002. Veterinarian perception of the intentional misuse of veterinary medications in humans: a preliminary survey of Idaho-licensed practitioners. *J Rural Health* **18**: 311-318.
17. FVMC, F. V. M. C. 2020. Number of veterinarians in Brazil - census. https://www.cfmv.gov.br/censo/transparencia/2017-2020/2020/12/11/ [accessed on 07/02/2022].
18. Ghazy, R. M., Almaghraby, A., Shaaban, R., Kamal, A., Beshir, H., Moursi, A., Ramadan, A. and Taha, S. H. N. 2020. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep* **10**: 22139.
19. Grau, S. and Hernández, S. 2021. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. **10**.
20. Grau, S., Hernández, S., Echeverría-Esnal, D., Almendral, A., Ferrer, R., Limón, E. and Horcajada, J. P. 2021. Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic. *Antibiotics (Basel)* **10**.
21. Hooda, Y., Tanmoy, A. M., Sajib, M. S. I. and Saha, S. 2020. Mass azithromycin administration: considerations in an increasingly resistant world. *BMJ Global Health* **5**: e002446.
22. Hubbuch, A., Schmitt, K., Lehner, C., Hartnack, S., Schuller, S., Schüpbach-Regula, G., Mevissen, M., Peter, R., Müntener, C., Naegeli, H. and Willi, B. 2020. Antimicrobial prescriptions in cats in Switzerland before and after the introduction of an online antimicrobial stewardship tool. *BMC Vet Res* **16**: 229.
23. Institute, N. C. 2021. Joinpoint Trend Analysis Software Version 4.9.0.0. https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/.
24. Jefferies, R., Ryan, U. M. and Irwin, P. J. 2007. PCR-RFLP for the detection and differentiation of the canine piroplasm species and its use with filter paper-based technologies. *Vet Parasitol* **144**: 20-27.
25. Kim, W. J., Hwang, T. H., Kashour, Z., Riaz, M., Garbati, M. A., AlDosary, O., Tlayjeh, H., Gerberi, D., Murad, M. H., Sohail, M. R., Kashour, T. and Tleyjeh, I. M. 2021. Efficacy of chloroquine or hydroxychloroquine in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **76**: 30-42.
26. Kumar, J., Jain, S., Meena, J. and Yadav, A. 2021. Efficacy and safety of hydroxychloroquine/chloroquine against SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* **27**: 882-889.
27. Lappin, M. R., Blondeau, J., Boothe, D., Breitschwerdt, E. B., Guardabassi, L., Lloyd, D. H., Papich, M. G., Rankin, S. C., Sykes, J. E., Turnidge, J. and Weese, J. S. 2017. Antimicrobial use

Guidelines for Treatment of Respiratory Tract Disease in Dogs and Cats: Antimicrobial Guidelines Working Group of the International Society for Companion Animal Infectious Diseases. *J Vet Intern Med* **31**: 279-294.
28. Mallah, S. I., Ghorab, O. K., Al-Salmi, S., Abdellatif, O. S., Tharmaratnam, T., Iskandar, M. A., Sefen, J. A. N., Sidhu, P., Atallah, B., El-Lababidi, R. and Al-Qahtani, M. 2021. COVID-19: breaking down a global health crisis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* **20**: 35.
29. Manzini, S., Rodrigues, N. J. L., Bertozzo, T. V., Aires, I. N. and Lucheis, S. B. 2021. SARS-COV-2: SUA RELAÇÃO COM OS ANIMAIS E POTENCIAL DOENÇA ZOONÓTICA. *Veterinária e Zootecnia* **28**: 1-13.
30. Million, M., Roussel, Y., Gautret, P. and Raoult, D. 2021. Effect of hydroxychloroquine and azithromycin on SARS-CoV-2 clearance in COVID-19 patients, a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* **57**: 106240.
31. Regula, G., Torriani, K., Gassner, B., Stucki, F. and Müntener, C. R. 2009. Prescription patterns of antimicrobials in veterinary practices in Switzerland. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* **63**: 805-811.
32. Riviera, C. 2020. Busca por hidroxicloroquina subiu 17.000% em farmácias online, diz empresa. In: (Magazine, E. ed.) Editora Abril, **Brazil**.
33. Siemieniuk, R. A., Bartoszko, J. J., Ge, L., Zeraatkar, D., Izcovich, A., Kum, E., Pardo-Hernandez, H., Qasim, A., Martinez, J. P. D., Rochwerg, B., Lamontagne, F., Han, M. A., Liu, Q., Agarwal, A., Agoritsas, T., Chu, D. K., Couban, R., Cusano, E., Darzi, A., Devji, T., Fang, B., Fang, C., Flottorp, S. A., Foroutan, F., Ghadimi, M., Heels-Ansdell, D., Honarmand, K., Hou, L., Hou, X., Ibrahim, Q., Khamis, A., Lam, B., Loeb, M., Marcucci, M., McLeod, S. L., Motaghi, S., Murthy, S., Mustafa, R. A., Neary, J. D., Rada, G., Riaz, I. B., Sadeghirad, B., Sekercioglu, N., Sheng, L., Sreekanta, A., Switzer, C., Tendal, B., Thabane, L., Tomlinson, G., Turner, T., Vandvik, P. O., Vernooij, R. W., Viteri-García, A., Wang, Y., Yao, L., Ye, Z., Guyatt, G. H. and Brignardello-Petersen, R. 2020. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *Bmj* **370**: m2980.
34. Sulis, G. and Batomen, B. 2021. Sales of antibiotics and hydroxychloroquine in India during the COVID-19 epidemic: An interrupted time series analysis. **18**: e1003682.
35. Zarogoulidis, P., Papanas, N., Kioumis, I., Chatzaki, E., Maltezos, E. and Zarogoulidis, K. 2012. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *European Journal of Clinical Pharmacology* **68**: 479-503.

FIGURE LEGENDS

Figure 1: Number of sold units of azithromycin before and after the onset of the first case of COVID-19 in Brazil

Figure 2: Monthly evolution in sales of commercial units of azithromycin prescribed by veterinarians in pharmacies in Brazil

Table 1. Most prescribed oral antibiotics by veterinarians in Brazil and sold in pharmacies and drugstores (January 2014 to July 2021) in commercial units and percentage.

Antibiotics	**Units sold**	**%**
Cefalexin	3,782,411	35.27
Amoxicillin	2,607,055	24.31
Metronidazole	1,513,699	14.12
Doxycycline	977,267	9.11
Sulfamethoxazole trimethoprim	628,924	5.86
Ciprofloxacin	622,555	5.81
Azithromycin	591,590	5.52
Total	**10,723,501**	**100,00**

Table 2. Monthly average of commercial units of antibiotics sold under veterinary prescription and percentage of increase between 2014 and 2021.

Antibiotics	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Increase (%) 2021/2014
Azithromycin	4,449	5,016	5,768	6,298	6,607	7,007	10,484	13,921	212.93
Metronidazole	12,615	14,014	16,223	18,202	17,566	18,372	24,284	29,967	137.56
Amoxicillin	20,087	22,694	26,269	30,486	34,065	36,642	40,253	46,021	129.11
Ciprofloxacin	5,412	6,246	6,715	7,316	8,029	8,481	9,388	9,780	80.71
SXT*	6,906	6,837	7,296	7,826	7,987	8,010	8,981	9,385	35.88
Doxycycline	9,340	10,151	11,144	12,393	13,427	14,391	13,149	11,629	24.50
Cefalexin	41,729	46,143	47,008	48,066	47,900	48,062	49,367	49,123	17.72
Total	100,538	111,101	120,423	130,587	135,581	140,965	155,906	169,826	68.92%

*SXT = Sulfamethoxazole trimethoprim

Table 3. Sales share (%) of oral antibiotics prescribed by veterinarians in Brazilian pharmacies between 2014 and 2021.

Antibiotics/year	**2014**	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**
Azithromycin	4.43	4.51	4.79	4.82	4.87	4.97	6.72	8.20
Metronidazole	12.55	12.61	13.47	13.94	12.96	13.03	15.58	17.65
Amoxicillin	19.98	20.43	21.81	23.35	25.13	25.99	25.82	27.10
Ciprofloxacin	5.38	5.62	5.58	5.60	5.92	6.02	6.02	5.76
SXT*	6.87	6.15	6.06	5.99	5.89	5.68	5.76	5.53
Doxycycline	9.29	9.14	9.25	9.49	9.90	10.21	8.43	6.85
Cefalexin	41.51	41.53	39.04	36.81	35.33	34.09	31.66	28.93
Total	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

*SXT = Sulfamethoxazole trimethoprim

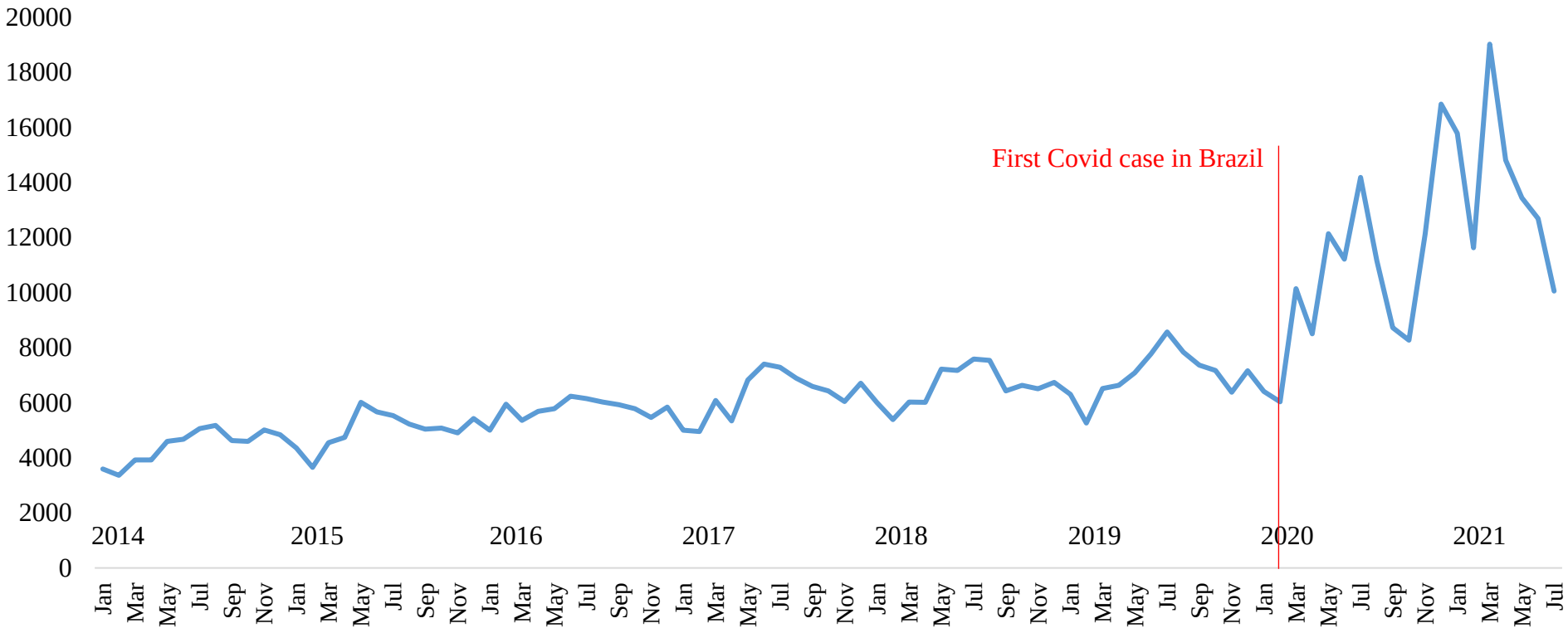

20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
First Covid case in Brazil
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
Jan
Mar
May
Jul
Sep
Nov

Figure 1

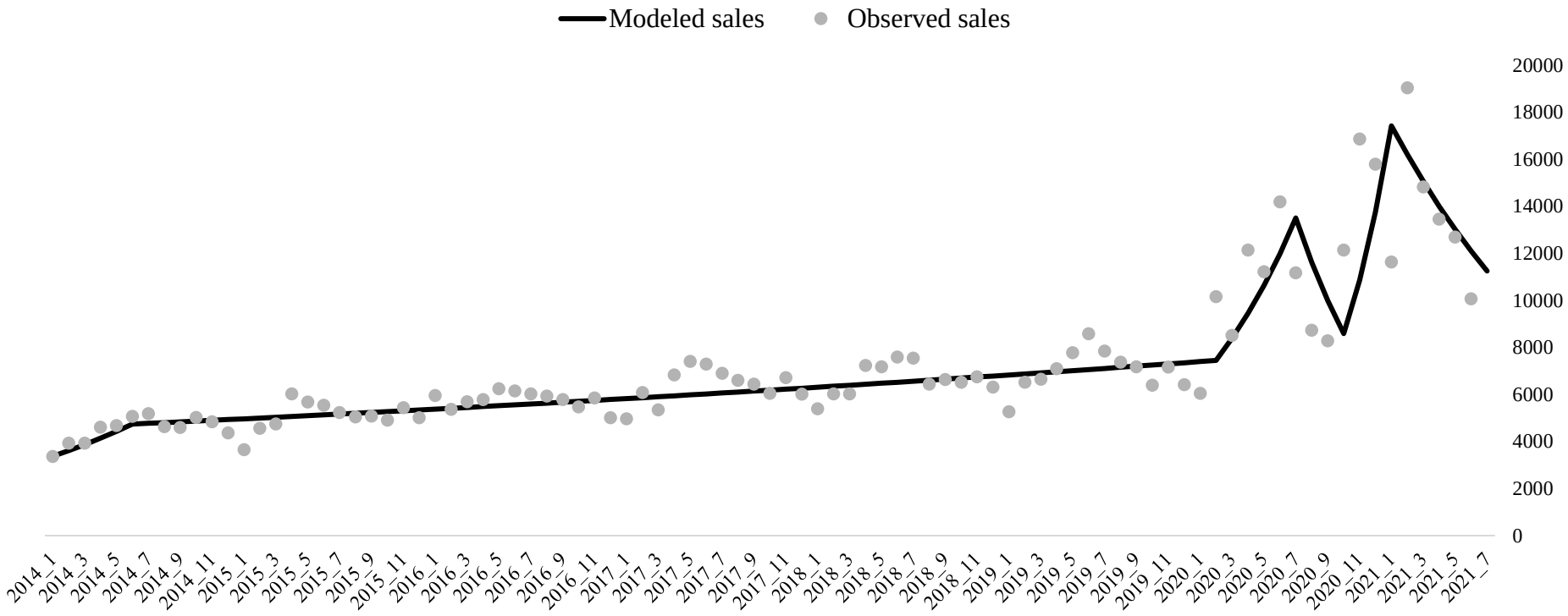

Modeled sales
Observed sales
20000
18000
16000
14000
12000
10000
8000
6000
4000
2000
0
2014_1
2014_3
2014_5
2014_7
2014_9
2014_11
2015_1
2015_3
2015_5
2015_7
2015_9
2015_11
2016_1
2016_3
2016_5
2016_7
2016_9
2016_11
2017_1
2017_3
2017_5
2017_7
2017_9
2017_11
2018_1
2018_3
2018_5
2018_7
2018_9
2018_11
2019_1
2019_3
2019_5
2019_7
2019_9
2019_11
2020_1
2020_3
2020_5
2020_7
2020_9
2020_11
2021_1
2021_3
2021_5
2021_7

Figure 2

Artigo submetido ao *International Journal of Dentistry*
Qualis: A2
Fator de impacto: 2,03
Status: ACEITO PARA PUBLICAÇÃO

Your manuscript has been accepted for publication

Você encaminhou esta mensagem em Qua, 25/05/2022 12:42

Traduzir a mensagem para: Português (Brasil) | Nunca traduzir do: Inglês

International Journal of Dentistry
<mariel.derapite@hindawi.com>

Para: Fernando de Sá Del Fiol

Qua, 25/05/2022 06:07

Você não costuma receber emails de mariel.derapite@hindawi.com. Saiba por que isso é importante

Hindawi

Dear Dr. Fiol,

I am delighted to inform you that the review of your Research Article 6570812 titled Changes in the profile of antibiotic prescriptions by dentists in Brazil during the pandemic has been completed and your article has been accepted for publication in International Journal of Dentistry.

Please visit the manuscript details page to review the editorial notes and any comments from external reviewers. If you have deposited your manuscript on a preprint server, now would be a good time to update it with the accepted version. If you have not deposited your manuscript on a preprint server, you are free to do so.

We will now check that all of your files are complete before passing them over to our production team for processing. We will let you know soon should we require any further information.

As an open access journal, publication of articles in International Journal of Dentistry are associated with Article Processing Charges. If applicable, you will receive a separate communication from our Editorial office in relation to this shortly. In regards to payments, we will:

- **Only ever contact you from @hindawi.com email addresses.** If you receive communications that claim to be from us, or one of our journals, but do not come from an @hindawi.com email address, please contact us directly at help@hindawi.com
- **Only ever request payment through our own invoicing system.**Any email requesting payment will always be from an @hindawi.com email address and will always direct you to our invoicing system with a link beginning https://invoicing.hindawi.com

If you receive payment requests or information in ways other than this, or have any questions about Article Processing Charges, please contact us at help@hindawi.com.

about:blank 1/1

Changes in the profile of antibiotic prescriptions by dentists in Brazil during the pandemic

Fernando de Sá Del Fiol[1*], Isaltino Pereira de Andrade-Jr.[1], Marcus Tolentino da Silva[1], Silvio Barberato-Filho[1], Luciane Cruz Lopes[1], Cristiane de Cassia Bergamaschi[1]

1. Doctoral Program in Pharmaceutical Sciences - University of Sorocaba - BRAZIL

Abstract

During the COVID-19 pandemic, people worldwide, including the scientific community, were insecure and fearful. The lack of vaccines at the beginning of the pandemic and the high mortality rate led to a search for alternative treatments for COVID. Among these proposals, a postulated activity of azithromycin was frequently studied in early treatment. In view of this, many countries saw an increase in the consumption of this antibiotic. Thus, the objective of this study was to evaluate, in Brazil, whether there was an increase in azithromycin prescriptions made by dentists, as they may have been prescribing this antibiotic as a probable treatment for COVID.

Prescription data was taken from the National System of Controlled Products Management from 2014 to 2021, and pre- and post-pandemic periods were compared. To assess changes in azithromycin consumption, Joinpoint regression and analysis of variance, followed by Dunnett's test, were used.

More than 38 million prescriptions written during the period were analyzed. Amoxicillin (72.3%), azithromycin (18.0%), cephalexin (6.1%), and metronidazole (3.58%) were the most prescribed antibiotics. At the beginning of the pandemic, there was a drop in amoxicillin prescriptions motivated by a decrease in consultations, but conversely, in less than three months, azithromycin prescriptions grew by more than 100%.

The exaggerated use of this antibiotic during the pandemic will certainly have consequences in the short and medium term on indicators of bacterial resistance. The use of guidelines and respect for the therapeutic protocols of government agencies should be fundamental for collective and strategic action in the fight against health emergencies.

Introduction

The COVID-19 pandemic has produced countless feelings of insecurity and fear in the world population. In early 2020, the lack of a vaccine and uncertainties about the evolution of the disease led the scientific community to search for early treatments for COVID-19, seeking to reposition drugs. [1-4]. One of these drugs with potential action against the coronavirus was azithromycin. Its immunomodulatory and anti-inflammatory effects [5] were responsible for positioning the antibiotic as a possible adjuvant in the treatment of the disease. With this perspective, some studies have shown that, despite the lack of proof of the effectiveness of the antibiotic in the treatment of COVID, there was an increase in the demand and consumption of this antibiotic. [6-9] In Brazil, since 2013, all antibiotic prescriptions have been registered in a national drug sales control system known as SNGPC. This system provides information about the antibiotic, the professional who prescribed it (doctor, dentist, or veterinarian), and the patient. [10]. The search for treatments and the insecurity of the population pressured health professionals to prescribe treatments without scientifically proven effectiveness [11-13], endangering the health of the population and, in the case of antibiotics, increasing the exposure of azithromycin to microorganisms, leading to an increase in their levels of resistance. [14, 15] With these data, the present study sought information on behavior and trends in antibiotic prescriptions made by dentists in Brazil before and during the pandemic.

Methods

This study was an interrupted time series that analyzed trends of antibiotics prescriptions made by dentists in Brazil before and during the pandemic period (2014–2021). Data were collected in the National System of Controlled Products Management (SNGPC). This system shows the number of antibiotics sold, the professional registration number of the prescriber, and the data of the patient prescribed the antibiotic. [10]

Statistical methods

Data from the four oral antibiotics most commonly prescribed by dentists in Brazil were analyzed. The data were calculated as monthly averages, year by year, and analysis of variance was applied, followed by the Dunnett Multiple Comparisons Test (Graph Pad Instat—Version 3.05), which used the pandemic period as a control for comparison with other years (2014–2019). To assess the changes in monthly trends in the use of azithromycin, we applied Joinpoint regression, a statistical method used to identify the best-fitting points in the case of the presence of a statistically significant change in the trend. [16] The Joinpoint Regression Program was used (version 4.9.0.0, March 2021; Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute).

Results

A total of 38,469,592 prescriptions were analyzed in the period studied (2014-2021). The antibiotics most prescribed in Brazil by dentists between 2014 and 2021 were amoxicillin (with or without clavulanic acid) (72.3%), azithromycin (18.0%), cephalexin (6.1%), and metronidazole (3.58%). The data in Figure 1 show the evolution, year by year, in the prescribing of these antibiotics by dentists in Brazil. The figure also shows (in gray) the period of the beginning of the pandemic in Brazil.

In the first months of the pandemic and lockdown, the Joinpoint regression analysis (Figure 1, red lines) shows a monthly percent change (MPC), revealing a significant drop in amoxicillin prescriptions of around 6.71% per month. This drop can be attributed to the fear of contamination and uncertainties that dominated the beginning of the pandemic. Other studies have shown that visits to medical offices significantly decreased during that period, with a consequent decrease in the prescription of antimicrobials. [17-20] Conversely, during the months of April to July 2020, with the lack of vaccines and the supposed therapeutic activity of azithromycin against COVID, our data show a statistically significant MPC: a 19.92% monthly increase between April and July 2020 (blue lines). Sales of approximately 65,000 units in April reached 136,000 units in July, an increase of over 100% in just three months. Nothing in Brazil's oral health situation could justify this increase. The profile of azithromycin prescriptions did not show any significant variation from January 2014 to April 2020. Therefore, the search for a treatment for COVID through the use of azithromycin prescribed by dentists must be the explanation for this abrupt and unique increase. Cephalexin and metronidazole prescriptions did not change before or during the pandemic, making them stable throughout the study period.

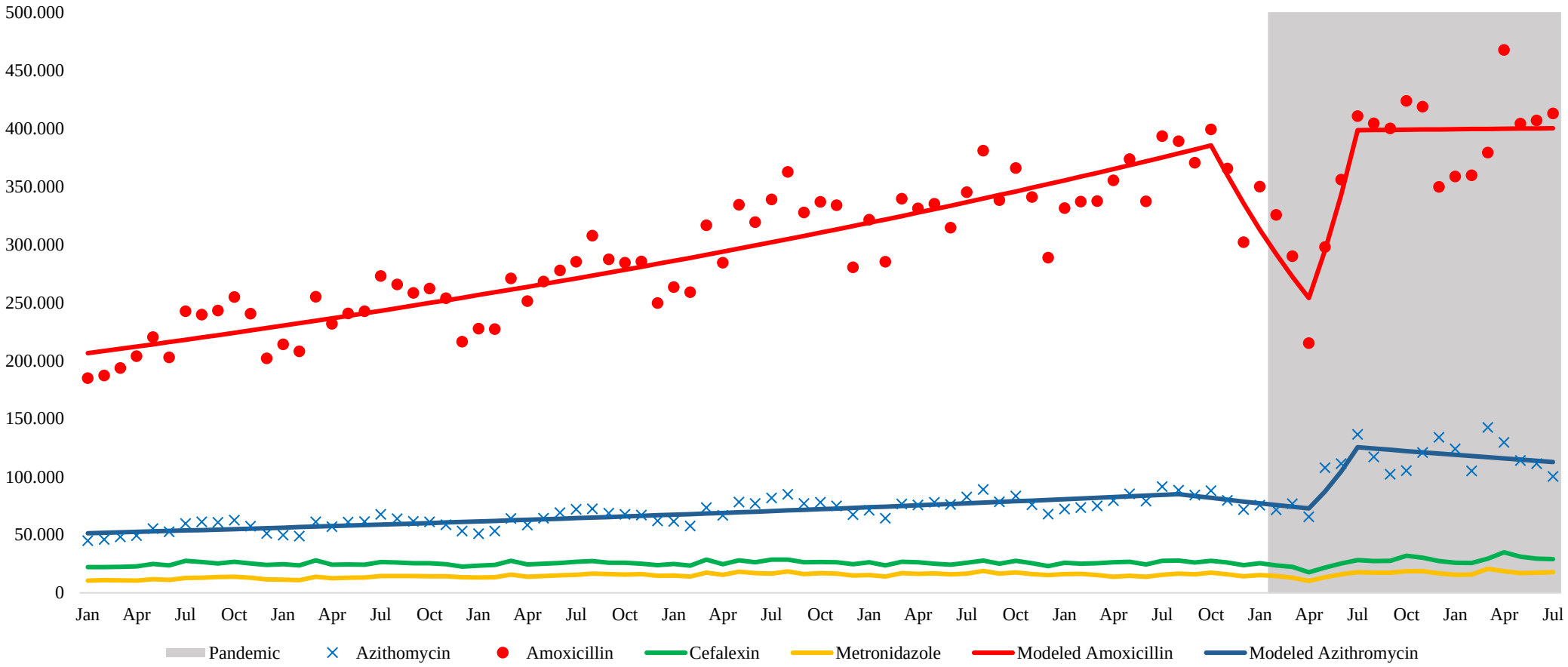


Figure 1. Evolution of azithromycin, amoxicillin, cefalexin, and metronidazole prescriptions between 2014 and 2021. Modeled regression analysis (Joinpoint regression) for amoxicillin and azithromycin and pandemic period (in gray).

Table 1. Monthly commercial units sold (mean), standard deviation (SD), sales share (%) and p value of amoxicillin, azithromycin, cefalexin, and metronidazole before and during the pandemic period in Brazil, per year.

	Azithromycin				Amoxicillin				Cefalexin				Metronidazole				**Total**		
YEAR	Mean	SD	p	Sales share (%)	Mean	SD	p	Sales share (%)	Mean	SD	p	Sales share (%)	Mean	SD	p	Sales share (%)	Mean	SD	p
2014	54.003	6.28	<0.001	17.52	217.817	24.994	<0.001	70.67	24.453	1.92	n.s.	7.93	11.957	1.298	<0.001	3.88	308.230	34.213	<0.001
2015	58.698	5.623	<0.001	17.25	243.291	21.682	<0.001	71.48	24.999	1.404	n.s.	7.35	13.366	1.174	<0.001	3.93	340.353	29.148	<0.001
2016	64.069	6.912	<0.001	17.18	268.374	24.946	<0.001	71.96	25.480	1.334	n.s.	6.83	15.033	1.134	n.s.	4.03	372.955	33.779	<0.001
2017	73.118	8.204	<0.001	17.05	312.919	33.179	<0.001	72.97	26.435	1.762	n.s.	6.16	16.387	1.329	n.s.	3.82	428.859	43.962	<0.001
2018	76.482	6.76	<0.001	16.98	332.060	27.612	n.s.	73.70	25.621	1.451	n.s.	5.69	16.393	1.185	n.s.	3.64	450.556	36.492	<0.001
2019	80.561	6.774	<0.001	16.80	357.432	29.393	n.s.	74.53	26.108	1.245	n.s.	5.44	15.493	1.158	n.s.	3.23	479.593	37.564	n.s.
Pandemic	107.859	22.32		20.69	369.855	58.585		70.96	27.083	3.981		5.20	16.415	2.404		3.15	521.212	80.677	

Table 1 shows the monthly averages of antibiotic sales, year by year and during the pandemic. Amoxicillin, cephalexin, and metronidazole did not show any (statistically significant) increase during the pandemic months when compared to 2018 and 2019. Azithromycin consumption, on the other hand, showed an increase during the pandemic ($p<0.001$) when compared to all years studied (2014–2019). Another fact that calls attention is the participation (%) of each antibiotic during the years studied. Azithromycin historically represented 16 to 17% of antibiotic sales between 2014 and 2019. During the pandemic, it represented 20.69% of sales of antibiotics prescribed by dentists in Brazil. Conversely, amoxicillin, which accounted for 73.7% and 74.5% of monthly sales in 2018 and 2019, respectively, decreased its share to 70.9% during the pandemic.

A study conducted in Australia also evaluated changes in dental prescriptions. The results showed a decrease in antibiotic prescribing in the same period found in the present study, with the lowest prescribing indicators in April 2020. Data from the Australian study do not cite azithromycin as a medication used by dentists; instead, amoxicillin (77%), metronidazole (13%), clindamycin (5%), and cephalexin (3%) are cited. Other antibiotics accounted for 2% of Australian prescriptions. [21]

Conclusions

The decrease found in amoxicillin prescriptions at the beginning of the pandemic is a strong indicator of decreases in dental appointments. This occurred at the beginning of the pandemic (April 2020), when uncertainties about contamination and care were still very high. Vaccinations and advances in medical care brought a return to dental appointments with the return of prescriptions. In the case of azithromycin, it seems very clear that its use took place as a supposed “treatment for COVID” prescribed by dentists. It is essential that all prescribing health professionals (doctors, dentists, and veterinarians) base their prescriptions on official guidelines and safety guidelines from official health bodies. The indiscriminate use of azithromycin has not shown any effectiveness in fighting the disease and will certainly have an impact on the indicators of antimicrobial resistance.

References

1. Ghazy, R.M., et al., *A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment.* Sci Rep, 2020. **10**(1): p. 22139.
2. Diaz-Arocutipa, C., A. Brañez-Condorena, and A.V. Hernandez, *QTc prolongation in COVID-19 patients treated with hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, or lopinavir/ritonavir: A systematic review and meta-analysis.* Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2021. **30**(6): p. 694-706.

3. Budhathoki, P., et al., *Is Hydroxychloroquine with Azithromycin a Good Combination in COVID-19 Compared to Hydroxychloroquine Alone from Cardiac Perspective? A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Nepal Health Res Counc, 2021. **19**(1): p. 1-9.
4. Kim, M.S. and M.H. An, *Comparative efficacy and safety of pharmacological interventions for the treatment of COVID-19: A systematic review and network meta-analysis.* 2020. **17**(12): p. e1003501.
5. Zarogoulidis, P., et al., *Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases.* European Journal of Clinical Pharmacology, 2012. **68**(5): p. 479-503.
6. Bogdanić, N., et al., *Azithromycin consumption during the COVID-19 pandemic in Croatia, 2020.* PLoS One, 2022. **17**(2): p. e0263437.
7. Grau, S., et al., *Antimicrobial Consumption among 66 Acute Care Hospitals in Catalonia: Impact of the COVID-19 Pandemic.* Antibiotics (Basel), 2021. **10**(8).
8. Abdelmalek, S.M.A. and A. Mousa, *Azithromycin Misuse During the COVID-19 Pandemic: A Cross-Sectional Study from Jordan.* 2022. **15**: p. 747-755.
9. Grau, S., et al., *Evolution of Antimicrobial Consumption During the First Wave of COVID-19 Pandemic.* Antibiotics (Basel), 2021. **10**(2).
10. ANVISA, R., *Resolução da Diretoria Colegiada n. 20*, A.N.d.V. Sanitária, Editor. 2011: Brazil.
11. Ethiraj, G., *We Are Pressured To Prescribe Drugs That Don't Work*, in *IndiaSpend*. 2021.
12. Adams, K., *Backlash highlights pressure on hospitals to prescribe unproven COVID-19 treatments*, in *Beckershospitalreview*. 2021: Montana, USA.
13. Caplan, H.F.L.A.B.-H.A.L., *'Panic Prescribing' Untested Coronavirus Treatments: A Danger To Patients Today and Tomorrow*, in *Healthaffairs*. 2020: New York.
14. Bergman, M., et al., *Macrolide and azithromycin use are linked to increased macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae.* Antimicrob Agents Chemother, 2006. **50**(11): p. 3646-50.
15. Schroeder, M.R. and D.S. Stephens, *Macrolide Resistance in Streptococcus pneumoniae.* Front Cell Infect Microbiol, 2016. **6**: p. 98.
16. Institute, N.C. *Joinpoint Trend Analysis Software Version 4.9.0.0*. 2021; Available from: https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/.
17. King, L.M., et al., *Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic.* Clin Infect Dis, 2021. **73**(3): p. e652-e660.
18. Ha, D., et al., *Sustained Reduction in Urgent Care Antibiotic Prescribing During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic: An Academic Medical Center's Experience.* 2022. **9**(2): p. ofab662.
19. Norman, C., et al., *Reduced dispensing of prescribed antibiotics during the Covid-19 pandemic has not increased severe complications from common infections.* BMC Public Health, 2022. **22**(1): p. 252.
20. Kitano, T., et al., *The Impact of COVID-19 on Outpatient Antibiotic Prescriptions in Ontario, Canada; An Interrupted Time Series Analysis.* 2021. **8**(11): p. ofab533.

21. Mian, M. and L. Teoh, *Trends in Dental Medication Prescribing in Australia during the COVID-19 Pandemic*. 2021. **6**(2): p. 145-152.