

Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados

Josiane Moreira da Costa^I , Cristiano Soares de Moura^{II} , Cristiane Aparecida Menezes de Pádua^{III} , Aline Siqueira Fogal Vegi^{II} , Sérgia Maria Starling Magalhães^{III} , Marina Barra Rodrigues^{III} , Andréia Queiroz Ribeiro^{IV} 

^I Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{II} McGill University. Division of Clinical Epidemiology. Department of Epidemiology. Montreal, Quebec, Canada

^{III} Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. Departamento de Farmácia Social. Belo Horizonte, MG, Brasil

^{IV} Universidade Federal de Viçosa. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Departamento de Nutrição e Saúde. Viçosa, MG, Brasil

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar se a incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente diminuiu após a implementação da medida restritiva da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para comercialização de antimicrobianos.

MÉTODOS: Estudo de coorte histórica de registros de prontuários de pacientes adultos admitidos para internação em um hospital geral e público no período de maio de 2010 a julho de 2011. Foi formada uma coorte com pacientes internados em período anterior à medida restritiva para comercialização de antimicrobianos (Fase I) e uma segunda coorte com pacientes admitidos após a implantação da medida restritiva (Fase II).

RESULTADOS: O risco instantâneo de infecção hospitalar por microrganismo resistente foi estimado em sete por 1.000 pessoas-tempo (IC95% 0,006–0,008) na Fase I, e quatro por 1.000 pessoas-tempo (IC95% 0,003–0,005) na Fase II do estudo. As diferenças entre as curvas de sobrevida nas diferentes fases do estudo e estratificadas pela faixa etária também foram significativas ($p < 0,05$).

CONCLUSÕES: Os resultados sugerem que a implantação da medida restritiva de comercialização de antimicrobianos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária reduziu a incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente.

DESCRITORES: Antibacterianos. Uso Excessivo de Medicamentos Prescritos, legislação & jurisprudência. Resistência Microbiana a Medicamentos. Monitoramento de Medicamentos. Farmacovigilância.

Correspondência:

Josiane Moreira da Costa
Rua Avenida Antônio Carlos, 6627
Campus Pampulha
31270-901 Belo Horizonte,
MG, Brasil
E-mail: josycosta2@yahoo.com.br

Recebido: 15 abr 2018

Aprovado: 6 out 2018

Como citar: Costa JM, Moura CS, Menezes de Pádua CA, Vegi ASF, Magalhães SMS, Rodrigues MB, et al. Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados. Rev Saude Publica. 2019;53:68.

Copyright: Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da Licença de Atribuição Creative Commons, que permite uso irrestrito, distribuição e reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte originais sejam creditados.



INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos (ATM) representa uma ameaça grave à saúde pública global. Apesar de sua gênese multifatorial, um dos principais fatores que a desencadeia é o uso desnecessário e abusivo de ATM, fato extensivamente descrito na literatura internacional e nacional¹⁻⁴.

A resistência pode diminuir a efetividade dos ATM, exigindo a administração de fármacos de segunda linha, que são geralmente mais tóxicos e onerosos, causando danos ao paciente e podendo ainda aumentar o tempo de internação e os gastos para o indivíduo e para o sistema de saúde^{5,6}.

Características específicas dos países em desenvolvimento favorecem a ocorrência de resistência microbiana nesses locais, como baixas condições de higiene, condições de vida precárias, má qualidade de medicamentos e acesso ao mercado paralelo de ATM⁷. Identifica-se aumento do consumo de ATM em países emergentes, estando o Brasil entre os cinco países que apresentaram os maiores índices entre os anos de 2000 e 2010⁸. Os estudos sobre resistência microbiana publicados no país até o momento apresentam dados incipientes⁹, porém apontam para o aumento expressivo da resistência desses organismos e, conseqüentemente, aumento da morbimortalidade e do custo das infecções^{10,11}.

A resistência microbiana pode desenvolver-se por pressão seletiva decorrente da exposição a ATM e da troca de material genético entre diversas espécies de microrganismos. Nesse contexto, a exposição aos ATM é fator fundamental na seleção de espécies resistentes. Entre as estratégias para minimizar o desenvolvimento de resistência, a redução da prescrição dos ATM e implementação de estratégias que estimulem o uso racional no nível comunitário ou no âmbito hospitalar têm merecido destaque^{5,6,12}. A otimização^a do uso de ATM está entre os cinco objetivos do plano de ação global da Organização Mundial da Saúde (OMS) para controle da resistência microbiana¹³, com o objetivo de diminuir a oferta e a superprescrição de antibióticos para uso humano e veterinário, bem como fortalecer a regulação de seu uso em todo o mundo. No Brasil, até 2010 os ATM podiam ser adquiridos apenas com a apresentação da prescrição, limitando a fiscalização e favorecendo a automedicação. A diretoria colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio da RDC 44, publicada em 26 de outubro de 2010, em seu Art. 2º determinou que antibióticos de venda sob prescrição somente podem ser dispensados mediante receita de controle especial, com vistas a restringir o livre acesso a esses fármacos e minimizar a ocorrência de resistência microbiana¹⁴.

O uso inadequado de ATM no nível comunitário contribui para a seleção de cepas resistentes e disseminação de genes de resistência¹⁵. Visto que estudos apontam que seu uso em hospitais influencia a resistência microbiana comunitária e vice-versa^{4,16,17}, faz-se relevante avaliar o impacto da implementação de medidas restritivas de comercialização desses medicamentos em ambos os ambientes.

Na literatura, publicações científicas apontam para a influência da medida restritiva no consumo de ATM no Brasil^{18,19}, mas não se identificam publicações sobre o impacto dessa medida na redução da resistência microbiana no âmbito hospitalar. Diante do exposto e da compreensão de que as infecções hospitalares elevam os gastos em saúde e causam danos aos pacientes, o presente estudo teve como objetivo comparar a ocorrência de resistência microbiana em ambiente hospitalar antes e após a implementação da medida restritiva da Anvisa para comercialização de ATM no Brasil.

MÉTODOS

Delineamento, Local e População do Estudo

Trata-se de uma coorte histórica incluindo pacientes adultos admitidos para internação no Hospital Risoleta Tolentino Neves (HRTN) no período de maio de 2010 a julho

^a Otimização de antimicrobianos consiste na prescrição por meio de técnicas de diagnósticos eficazes, rápidas e de baixo custo, além da prescrição e regulação baseadas em evidências e técnicas de regulação e controle eficazes¹³.

de 2011. O HRTN é um hospital geral de pronto-socorro público que possui cerca de 330 leitos, sendo referência para a região norte de Belo Horizonte e municípios vizinhos. Aproximadamente 10.000 pacientes são atendidos a cada mês, sendo que a maioria é atendida no pronto-socorro e cerca de 13,0% dos pacientes são encaminhados para internação na mesma instituição.

Foram incluídos pacientes acima de 18 anos, para os quais foram solicitados exames de cultura por suspeita de infecção hospitalar ou procedimentos de rotina para identificação de colonização bacteriana. Foram excluídos pacientes com diagnóstico de infecção bacteriana no momento da admissão ou até 72 horas após a internação hospitalar, mulheres internadas para parto e puerpério e pacientes transferidos de outro hospital ou com tempo de permanência hospitalar menor do que 72 horas.

O estudo foi composto por duas coortes. A primeira incluiu pacientes admitidos no HTRN de maio a outubro de 2010, período anterior à medida restritiva para comercialização de ATM (Fase I), e a segunda foi formada por pacientes admitidos entre fevereiro e julho de 2011, após a implementação da medida restritiva da Anvisa (Fase II). A opção por esse período teve como objetivo obter intervalos de tempo simétricos que minimizassem a interferência de fatores não controláveis como rotatividade de profissionais, desabastecimento no fornecimento de medicamentos e influência da não padronização de procedimentos na realização de exames da instituição. A equipe responsável pelo controle de infecções associadas à assistência à saúde da instituição e o corpo clínico não sofreram alterações no período de estudo, mas registrou-se mudança do laboratório que realizava os exames no HRTN no segundo semestre de 2011 (período posterior à coleta dos dados). Também não ocorreu desabastecimento de medicamentos nos períodos em estudo.

Definição das Variáveis do Estudo

O desfecho de interesse foi infecção ou colonização hospitalar por microrganismo resistente a ATM, evidenciada por resultados positivos de cultura *in vitro* de microrganismos e resultado do teste de sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma *in vitro*), interpretado como “resistente” em pacientes com duração de internação superior a 72 horas²⁰. Neste estudo a resistência microbiana foi definida como a resistência a antibióticos do ponto de vista clínico, considerando uma maior probabilidade de falha terapêutica quando uma infecção por determinado microrganismo é tratada com uma classe de antibióticos costumeiramente utilizada na prática clínica²¹, identificada por resultados de resistência no antibiograma.

As variáveis preditoras foram as fases do estudo (antes e após a implementação da medida restritiva), idade (adultos < 60 anos e idosos ≥ 60 anos), sexo e perfil de risco dos pacientes. Em relação à última variável, o hospital em estudo possui um processo de gestão em que os pacientes são classificados conforme os seguintes perfis de risco clínico: pacientes críticos (atendidos no setor de atendimento ao politrauma e no centro de tratamento intensivo), pacientes da clínica médica (geralmente internados por agravamento de problemas de saúde crônicos), pacientes cirúrgicos (que necessitam de intervenção cirúrgica) e perfil materno-infantil (maternidade e pediatria). Como os pacientes atendidos nos setores de maternidade e pediatria não apresentaram critérios de inclusão, no estudo foram considerados os seguintes perfis de risco: pacientes críticos, da clínica médica e cirúrgicos. O perfil clínico foi considerado uma variável *proxy* da gravidade clínica ou da realização de procedimentos invasivos de maior impacto.

Identificou-se também o número total de exames de cultura solicitados por paciente, os microrganismos resistentes e o perfil de resistência. Os microrganismos foram classificados como produtores de β -lactamases de espectro estendido (ESBL) quando o isolado foi produtor de β -lactamase de espectro ampliado. Os classificados como *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) foram aqueles cujas cepas eram produtoras de carbapenemase, identificada pelo teste de Hodge positivo²². Ainda conforme recomendações do protocolo

institucional, o crescimento de microrganismos atípicos e fungos em hemocultura foi contabilizado como resistência ao considerar a gravidade dos desdobramentos clínicos dessas situações. Em caso do resultado “crescimento de microbiota mista”, o exame era repetido.

Os procedimentos de coleta de cultura no HRTN ocorreram em caso de suspeita clínica de infecção ou por meio de realização de cultura de *swab* axilar e anal, cujo protocolo institucional recomendava coleta semanal para pacientes com tempo de internação superior a 15 dias, mesmo sem sinais e ou sintomas de infecção.

Coleta e Análise de Dados

As informações sobre resistência bacteriana e variáveis preditoras foram coletadas a partir de dados secundários, por meio da revisão do prontuário eletrônico do paciente e geração de relatório informatizado.

Em relação à identificação de resistência microbiana, gerou-se relatório informatizado de todos os exames de cultura realizados para os pacientes em estudo, seguido de checagem dos resultados. Em casos específicos, as informações foram complementadas com registros da comissão de controle de infecção hospitalar sobre o perfil de resistência na instituição.

Realizou-se análise descritiva das variáveis para a população do estudo, com distribuição de frequências absolutas e relativas e medidas de tendência central e variabilidade. Foram utilizadas curvas de sobrevida estimadas pelo método de Kaplan-Meier para comparar o tempo até a ocorrência de pelo menos um registro de infecção hospitalar por microrganismo resistente nas duas fases do estudo. O mesmo método foi utilizado para comparar diferenças entre as fases do estudo estratificadas por faixa etária. O tempo livre do desfecho foi calculado entre a data de admissão hospitalar e a ocorrência do primeiro episódio do desfecho de interesse, censurado pela ocorrência de óbito ou pela alta hospitalar em ambas as fases do estudo. O modelo proporcional de riscos de Cox foi utilizado para estimar a razão de densidade de incidência (*hazard ratio*) para infecção por resistência microbiana (IRM) de acordo com as variáveis preditoras. O nível de significância adotado para todas as análises foi $\alpha = 0,05$. As análises foram realizadas empregando o *software* Stata, versão 13.0.

Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Viçosa (Ofício 176/2012).

RESULTADOS

No período do estudo foram analisadas 5.178 internações referentes a 4.786 pacientes na Fase I e 4.618 internações referentes a 4.261 pacientes na Fase II. Cerca de 53,0% dos pacientes eram do sexo masculino (52,1% e 53,0% nas Fases I e II, respectivamente), tinham idade média de 49,2 (DP = 20,8) anos na Fase I e 49,7 (DP = 21,2) anos na Fase II ($p > 0,05$ para sexo e idade).

Do total de pacientes acompanhados na Fase I, foram solicitados exames de cultura para 922 pacientes (19,3%), sendo realizados 8.149 exames, com uma média de 8,8 exames por paciente. Na Fase II solicitaram-se exames para 684 (14,8%) pacientes, sendo realizados um total de 3.404 exames, correspondendo a uma média de 5,0 exames por paciente.

Do total de exames realizados, identificaram-se 1.803 e 1.130 isolados nas Fases I e II, respectivamente. Aproximadamente 1.109 (62%) isolados na Fase I apresentaram resistência, enquanto na Fase II identificou-se resistência em 381 (34%) isolados. Na Tabela 1, os microrganismos resistentes são descritos por fase.

A densidade de incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente (em número de casos por internação/dia) foi significativamente maior na Fase I (sete por

Tabela 1. Perfil de resistência dos microrganismos por fase do estudo.

Microrganismo resistente	Fase I (n)	Fase II (n)	Perfil de resistência
<i>Acinetobacter baumannii</i>	308	124	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Achromobacter</i> sp.	1	0	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Alcaligenes faecalis</i>	2	0	ATIPICO*
<i>Candida</i> sp.*	8	9	ATIPICO*
<i>Citrobacter</i> sp.	1	4	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Enterobacter aerogenes</i> produtora de carbapenemase	1	0	Meropenem e imipenem
<i>Enterobacter</i> sp.	54	16	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Enterococcus</i> sp.	138	21	Vancomicina
<i>Escherichia coli</i>	20	25	Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Ciprofloxacina ou Levofloxacina ou Gatifloxacina ou Cefepime
<i>Escherichia coli</i> produtora de ESBL	11	1	Betalactâmicos
<i>Geotrichum candidum</i>	1	0	ATIPICO*
<i>Haemophilus</i> sp.	1	0	ATIPICO*
<i>Klebsiella</i> sp.	35	12	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de ESBL	19	0	Betalactâmicos
<i>Klebsiella pneumoniae</i> produtora de carbapenemase	5	2	Betalactâmicos
<i>Morganella morganii</i>	5	4	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Proteus mirabilis</i>	23	53	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Proteus mirabilis</i> produtora de ESBL	0	3	Betalactâmicos
<i>Providencia stuartii</i>	2	3	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	133	46	Ciprofloxacina ou Levofloxacina ou Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Piperacilina ou Cefepime
<i>Salmonella</i> group	1	0	ATIPICO*
<i>Serratia</i> sp.	11	3	Imipenem ou Meropenem ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Sphingomonas paucimobilis</i> *	2	0	Sulfametoxazol + Trimetoprima
<i>Staphylococcus aureus</i>	228	10	Oxacilina
<i>Staphylococcus</i> sp.	21	17	Oxacilina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	33	19	Oxacilina
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	23	6	Oxacilina
<i>Staphylococcus</i> sp. coagulase-negativa	8	3	Oxacilina
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> *	5	0	Sulfametoxazol + Trimetoprima
<i>Streptococcus agalactiae</i> (beta-hemolítico) do grupo B	3	0	Penicilina ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	0	Penicilina ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Streptococcus pyogenes</i>	2	0	Penicilina ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
<i>Streptococcus</i> sp. (alfa-hemolítico) não pneumococo	3	0	Penicilina ou Ceftazidime ou Ceftriaxone ou Cefotaxima ou Cefepime
Total de resistentes	1.109	381	

ESBL: Beta-lactamase de espectro estendido

* Microrganismos considerados atípicos por não estarem incorporados à microbiota hospitalar. Segundo protocolo institucional, são contabilizados como resistentes, considerando a gravidade dos desdobramentos clínicos das infecções e a necessidade de implementação de estratégias de vigilância para evitar futuras infecções por esses patógenos. Em relação aos fungos, foram contabilizados como resistentes nos casos de infecções sanguíneas.

1.000 pessoas-tempo: IC95% 0,006–0,008) em comparação à Fase II (quatro por 1.000 pessoas-tempo: IC95% 0,003–0,005). Verificou-se que o tempo livre de infecção por resistência bacteriana de 75% da população estudada foi de 27 dias na Fase I e de 60 dias na Fase II (Figura 1).

Na análise estratificada por faixa etária, verificaram-se diferenças entre o risco instantâneo nas fases do estudo para ambos os grupos (*log-rank*, $p < 0,05$). Em adultos, o risco instantâneo foi de cinco por 1.000 pessoas-tempo (IC95% 0,004–0,006) na Fase I e de três por 1.000 pessoas-tempo (IC95% 0,002–0,004) na Fase II. Em idosos (60 anos ou mais), na Fase I foi de 0,010 (IC95% 0,008–0,011) e na Fase II foi de 0,006 (IC95% 0,005–0,007). O tempo livre de IRM em 75% dos adultos foi de 36 dias na Fase I, enquanto na Fase II o desfecho

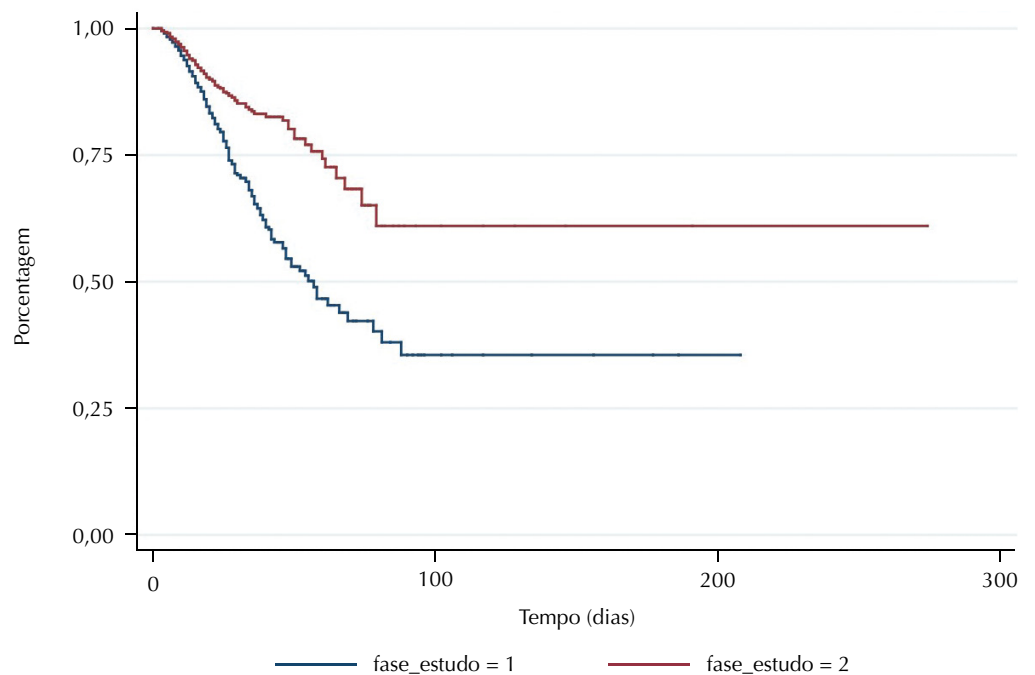


Figura 1. Curva de sobrevivência livre de resistência microbiana para os pacientes internados. Belo Horizonte, MG, 2010–2011.

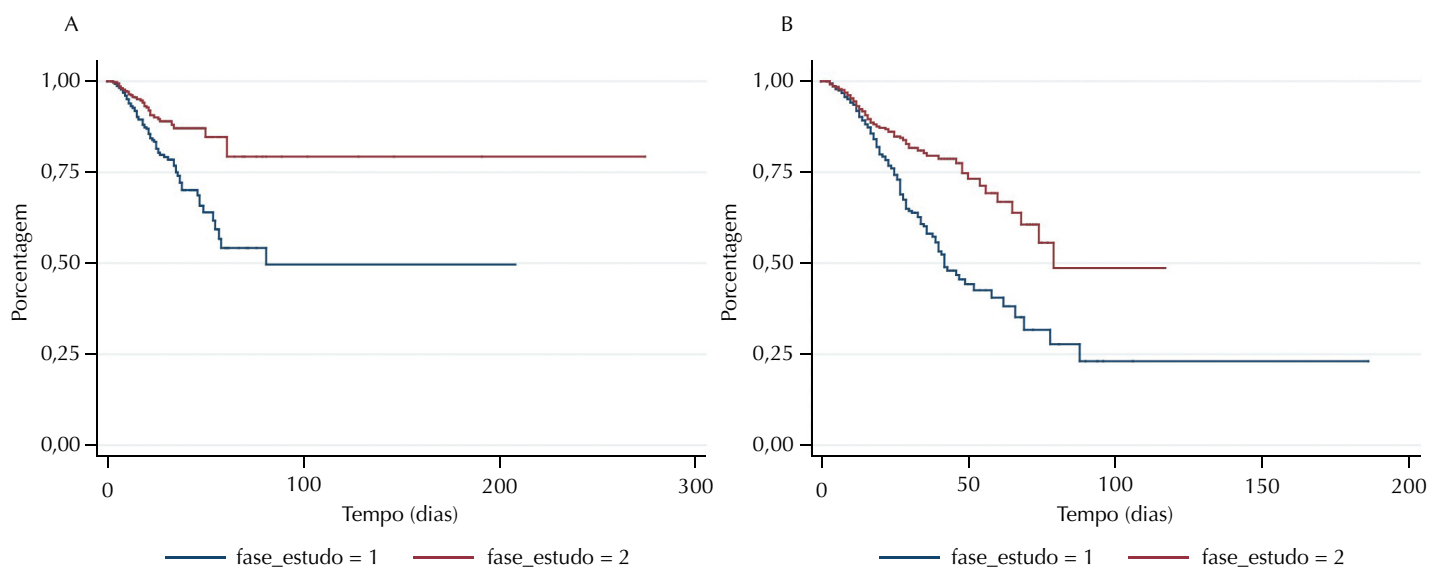


Figura 2. Curva de sobrevivência livre de resistência microbiana para pacientes (A) adultos e (B) idosos internados. Belo Horizonte, MG, 2010–2011.

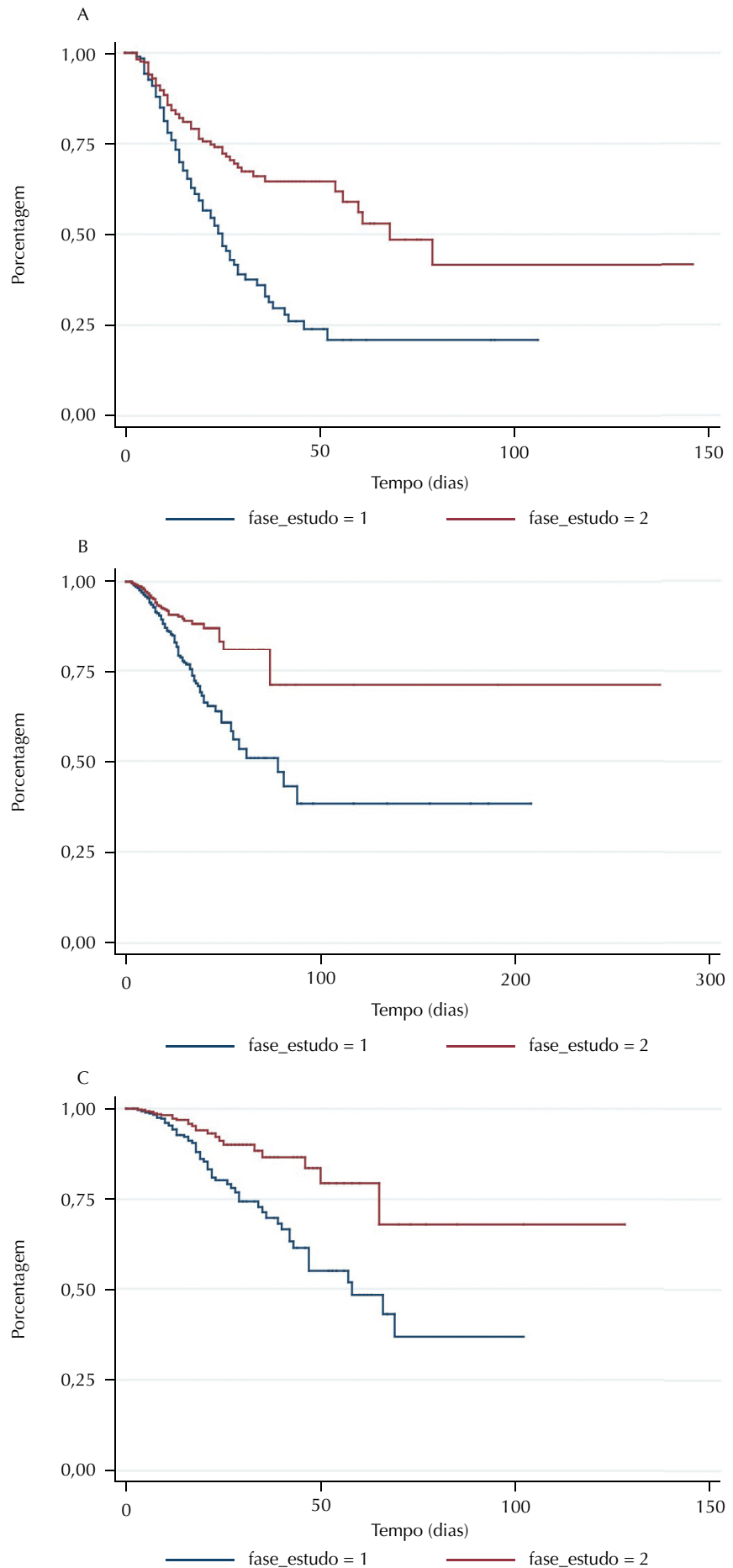


Figura 3. Curva de sobrevida livre de resistência microbiana para (A) pacientes críticos, (B) clínica médica e (C) clínica cirúrgica. Belo Horizonte, MG, 2010–2011.

Tabela 2. Modelo final da associação entre fase do estudo, idade, perfil de risco e IRM. Belo Horizonte, MG, 2010–2011.

Variável	HR (IC95%)	
	Bruto (IC95%)	Ajustado*
Fase do estudo		
I	1,0	1,0
II	0,54 (0,45–0,65)	0,46 (0,39–0,56)
Faixa etária (anos)		
Adulto (< 60)	1,0	1,0
Idoso (≥ 60)	1,64 (1,37–1,97)	1,56 (1,30–1,88)
Perfil de risco		
Pacientes críticos	1,0	1,0
Clínica médica	0,33 (0,27–0,40)	0,29 (0,23–0,35)
Clínica cirúrgica	0,36 (0,28–0,46)	0,34 (0,27–0,44)

HR: *hazard ratio*; IRM: infecção hospitalar por microrganismo resistente

* ajustado para fase do estudo e faixa etária.

foi observado em menos de 25% deles. O tempo livre de IRM em 75% dos idosos foi de 25 e 48 dias nas Fases I e II, respectivamente. Em ambos os grupos etários, as diferenças no tempo livre de IRM entre as fases foram estatisticamente significantes (Figura 2). O tempo livre de IRM foi menor na Fase I em comparação à Fase II para os perfis de risco clínica médica, pacientes cirúrgicos e pacientes críticos (*log-rank*, $p < 0,05$) (Figura 3).

Na análise multivariada verificou-se que a idade, fase do estudo e perfil de risco se mantiveram independentemente associadas ao risco de IRM. Controlando por idade e por perfil de risco, o risco de IRM na Fase II foi aproximadamente 50% inferior ao mesmo risco na Fase I (Tabela 2).

DISCUSSÃO

O presente estudo aponta para contribuições da medida restritiva na redução da densidade de incidência de infecções hospitalares em uma população de pacientes adultos e idosos em um hospital geral do Brasil, mesmo após a realização de ajuste por idade. Esses achados trazem importantes contribuições para a literatura científica, considerando que, apesar de essa medida ter sido adotada em 2010, pouco se conhece sobre seu impacto na resistência microbiana em ambiente hospitalar.

Poucos estudos brasileiros têm sido realizados com o intuito de identificar as contribuições da medida restritiva no controle das infecções, e a maioria deles é direcionada para a análise das vendas de ATM em drogarias e diminuição da resistência no ambiente comunitário^{18,19}. Entendemos que um dos intuitos da medida também foi a diminuição da ocorrência de resistência microbiana no ambiente hospitalar e acreditamos que os resultados do presente estudo têm caráter inovador.

Neste estudo, demonstrou-se que a restrição ao uso comunitário de ATM pode reduzir infecções hospitalares por microrganismos resistentes. Em ambiente hospitalar, a resistência microbiana é agravada por diferentes fatores, como fragilidade das condições de saúde dos pacientes e proximidade dos leitos, o que facilita a disseminação de infecções cruzadas⁵. Compreender a interferência do uso comunitário de ATM nesse processo favorece a implementação e melhoramento de ações preventivas, como a determinação do controle sobre a venda de ATM normatizada pela Anvisa por meio da RDC 44/2010¹⁴.

Os resultados obtidos não se restringem a uma única unidade de internação hospitalar, mas englobam diferentes clínicas de um grande hospital de ensino, representando um espectro

diversificado de condições de saúde que diferenciam os pacientes quanto à susceptibilidade à IRM.

O critério utilizado para definir a infecção como de natureza hospitalar foi o seu registro em um período igual ou superior a 72 horas de permanência hospitalar, de forma a excluir casos de infecção comunitária. Esse critério é definido no Brasil pela Portaria 2.616 de 12 de maio de 1998²¹ e tem sido adotado em diferentes estudos^{23,24}. No entanto, não é possível garantir que alguns casos detectados não tenham sido originados na comunidade.

De acordo com nossos resultados, o risco de IRM foi inferior na fase pós-implantação da medida restritiva, mesmo após ajuste pela idade. Esse cenário sugere uma redução ou maior adequação da prescrição de ATM na comunidade, o que pode ter se refletido no referido hospital na segunda fase do estudo. Entretanto, pesquisas apontam que, embora a implantação de estratégias para redução do consumo de ATM seja benéfica e possa reduzir a resistência bacteriana¹⁶, a diminuição do consumo pode não significar diminuição das infecções por microrganismos multirresistentes, a qual também deve envolver a prescrição racional e a diminuição do consumo de classes específicas de ATM^{16,17}. Adicionalmente, mudanças de comportamento dos profissionais de saúde com relação às medidas de prevenção de infecção hospitalar podem ter ocorrido simultaneamente à redução do uso de ATM, contribuindo para redução da IRM. No período analisado, não foram identificados registros ou relatos de reestruturação ou mudanças drásticas nas rotinas da comissão de controle e infecção hospitalar do hospital em estudo que justificassem a diminuição do consumo interno de ATM. Assumindo que seja válida essa suposição, a influência do impacto imediato da resolução da Anvisa sobre a racionalização do uso de ATM e adoção de medidas de prevenção de infecção hospitalar na Fase II deve ser considerada.

Diversos estudos apontam o uso abusivo, sem indicação e em doses inadequadas como potencializador do surgimento de cepas de microrganismos resistentes aos ATM^{5,25,26}. Entretanto, ressalta-se que as ações para controle e diminuição de infecções por microrganismos resistentes são complexas e devem contemplar não apenas a restrição da venda de ATM mediante prescrição médica, mas outras estratégias não abordadas na RDC 44/2010, como a implantação de práticas educacionais para a prescrição racional, elaboração e implantação de protocolos, supervisão de prescrições, campanhas de higienização de mãos, acompanhamento e educação em saúde aos pacientes para garantia do uso racional, controle do uso em animais e meio ambiente, entre outras^{4,17,27}. Essas medidas devem ser realizadas não somente no âmbito comunitário, mas também no hospitalar. Isso reforça a necessidade de avaliações contínuas de medidas reguladoras de medicamentos, visando à sustentabilidade da redução da IRM. Embora a redução da aquisição de antimicrobianos pós-RDC 44 não tenha sido homogênea em todo o país, a região onde o estudo foi realizado foi uma das que apresentou maior diminuição¹⁸.

Como limitações do estudo destacam-se a impossibilidade de identificação de associação entre a redução de coleta de culturas nos tempos analisados e a redução de infecções ou colonizações por microrganismos resistentes; o curto tempo de análise; a impossibilidade de uso da análise estatística “série temporal interrompida”, que seria mais adequada para analisar amostras dependentes em fases sequenciais no tempo; e a utilização de poucas variáveis de controle. Embora o período para avaliar o impacto da restrição de venda de antimicrobianos sobre os microrganismos de origem nosocomial possa parecer curto, uma revisão sistemática e metanálise aponta a ocorrência de resistência microbiana entre um e seis meses após o uso de ATM²⁸, o que corrobora nossos achados.

Nosso estudo identificou que as fases anterior e posterior à medida restritiva são independentemente associadas à redução da resistência microbiana. Esta é a primeira investigação no Brasil sugerindo a influência da medida restritiva na diminuição desse tipo de infecção no ambiente hospitalar. Recomenda-se, portanto, a realização de outros estudos com o objetivo de monitorar as taxas de incidência de resistência e a sustentabilidade da medida restritiva.

REFERÊNCIAS

1. Del Fiol FS, Lopes LC, Toledo MI, Barberato-Filho S. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(1):68-72. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000100015>
2. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. Geneva: WHO; 2014 [citado 12 ago 2018]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
3. Senadheera GP, Sri Ranganathan S, Patabendige G, Fernando GH, Gamage D, ManekeRM, et al. Resistance and utilisation pattern of antibacterial agents in outpatient settings in two Teaching Hospitals in Colombo. *Ceylon Med J.* 2016;61(3):113-7. <https://doi.org/10.4038/cmj.v61i3.8346>
4. Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infect.* 2015;6:22-9. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>
5. Zimerman R. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. Brasília, DF:OPAS Brasil; 2010 [citado 12 ago 2018]. (Uso racional de medicamentos: temas selecionados; n. 3). Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=1315-uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistencia-microbiana-uso-razional-medicamentos-temas-selecionados-n-3-5&category_slug=assistencia-farmaceutica-958&Itemid=965
6. Macgowan AP; BSAC Working Parties on Resistance Surveillance. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62 Suppl 2:ii105-14. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn357>
7. Padget M, Guillemot D, Delarocque-Astagneau E. Measuring antibiotic consumption in low-income countries: a systematic review and integrative approach. *Int J Antimicrob Agents.* 2016;48(1):27-32. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.04.024>
8. Van Boeckel TP, Gandra S, Ashok A, Caudron Q, Grenfell BT, Levin SA, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(8):742-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)
9. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Projeto de implantação da rede nacional de monitoramento da resistência microbiana em serviços de saúde. Termo de Cooperação Anvisa/OPAS. Brasília, DF: Anvisa; 2005 [citado 10 ago 2018]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/hsentinela/projeto_rede_microbiana.pdf
10. Garcia PG, Silva VL, Diniz CG. Occurrence and antimicrobial drug susceptibility patterns of commensal and diarrheagenic *Escherichia coli* in fecal microbiota from children with and without acute diarrhea. *J Microbiol.* 2011;49(1):46-52. <https://doi.org/10.1007/s12275-011-0172-8>
11. Carvalho KS, Mamizuka EM, Gontijo Filho PP. Methicillin/Oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a hospital and public health threat in Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(1):71-6. [https://doi.org/10.1016/S1413-8670\(10\)70014-3](https://doi.org/10.1016/S1413-8670(10)70014-3)
12. Podolsky SH, Powers JH 3rd. Regulating antibiotics in an era of resistance: the historical basis and continued need for adequate and well-controlled investigations. *Ann Intern Med.* 2015;163(5):386-8. <https://doi.org/10.7326/M15-0802>
13. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva: WHO; 2015 [citado 10 ago 2018]. Disponível em: <http://www.who.int/antimicrobial-resistance/global-action-plan/en/>
14. Ministério da Saúde (BR), Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 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. Brasília, DF: Anvisa; 2010 [citado 10 ago 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html
15. Abrantes PM, Magalhães SMS, Acurcio FA, Sakurai E. A qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, MG. *Cienc Saude Coletiva.* 2008;13 Supl:711-20. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232008000700021>
16. Lawes T, Lopez-Lozano JM, Nebot CA, Macartney G, Subbarao-Sharma R, Dare CR, et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1438-49. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00315-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00315-1)

17. Kardas-Sloma L, Boëlle PY, Opatowski L, Guillemot D, Temime L. Antibiotic reduction campaigns do not necessarily decrease bacterial resistance: the example of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(9):4410-6. <https://doi.org/10.1128/AAC.00711-13>
18. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Neto FC, Lobo RD, et al. The impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1605. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001605>
19. Mattos KPH, Visacri MB, Quintanilha JCF, Lioret GR, Cursino MA, Levin AS, et al. Brazil's resolutions to regulate the sale of antibiotics: impact on consumption and *Escherichia coli* resistance rates. *J Glob Antimicrob Resist*. 2017;10:195-9. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2017.05.023>
20. Ministério da Saúde (BR). Portaria Nº 2.616 de 12 de maio de 1998. Dispõe sobre o controle de infecções hospitalares. Brasília, DF; 1998 [citado 20 jul 2018]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html
21. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol*. 2014;11:33-9. [citado 20 jul 2018]. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2014.02.001>
22. Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic detection of carbapenemase-producing organisms from clinical isolates. *J Clin Microbiol*. 2018;56(11):1-28. <https://doi.org/10.1128/JCM.01140-18>
23. Forster AJ, Taljaard M, Oake N, Wilson K, Roth V, Walraven C. The effect of hospital-acquired infection with *Clostridium difficile* on length of stay in hospital. *CMAJ*. 2012;184(1):37-42. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110543>
24. Mladenovic-Antic S, Kocic B, Velickovic-Radovanovic R, Dinic M, Petrovic J, Randjelovic G, et al. Correlation between antimicrobial consumption and antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital setting: a 10-year study. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41(5):532-7. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12432>
25. Garcia LM, César ICO, Braga CA, Souza GAAD, Mota EC. Perfil epidemiológico das infecções hospitalares por bactérias multirresistentes em um hospital do norte de Minas Gerais. *Rev Epidemiol Control Infect*. 2013;3(2):45-9. <https://doi.org/10.17058/reci.v3i2.3235>
26. Higuera-Llantén S, Vásquez-Ponce F, Barrientos-Espinoza B, Mardones FO, Marshall SH, Olivares-Pacheco J. Extended antibiotic treatment in salmon farms select multiresistant gut bacteria with a high prevalence of antibiotic resistance genes. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203641. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203641>
27. Sakeena MHF, Bennett AA, McLachlan AJ. Enhancing pharmacists' role in developing countries to overcome the challenge of antimicrobial resistance: a narrative review. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:63. <https://doi.org/10.1186/s13756-018-0351-z>
28. Bryce A, Hay AD, Lane IF, Thornton HV, Wootton M, Costelloe C. Global prevalence of antibiotic resistance in paediatric urinary tract infections caused by *Escherichia coli* and association with routine use of antibiotics in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;352:i939. <https://doi.org/10.1136/bmj.i939>

Financiamento: Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG - Processo APQ-01651-11).

Contribuição dos Autores: Concepção e planejamento do estudo: JMC, AQR, CAMP, SMSM, CSM. Coleta de dados: MBR. Análise e interpretação de dados: JMC, AQR, CAMP, ASFV, CSM. Preparação e redação do manuscrito: JMC, AQR, CAMP, SMSM, ASFV, MBR, CSM. Revisão crítica do manuscrito: JMC, AQR, CAMP, SMSM, CSM. Aprovação final: JMC, AQR, CAMP, ASFV, SMSM, MBR, CSM.

Agradecimentos: À Edna Mariléa Meireles Leite, Simony Gonçalves e Débora de Vasconcelos, por contribuírem no processo de discussão crítica dos achados.

Conflito de Interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.