

**Universidade de São Paulo  
Instituto de Matemática e Estatística**

**Centro de Estatística Aplicada**

**Relatório de Análise Estatística**

RAE – CEA – 19P06

**RELATÓRIO DE ANÁLISE ESTATÍSTICA SOBRE O PROJETO:**

**“Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: implicações na resistência bacteriana”**

**Manuela Blaque Almeida**

**Rafael Make Mussarelli**

**Victor Fossaluza**

**São Paulo, junho de 2019**

**CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP**

**Relatório de Análise Estatística sobre o Projeto:** “Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: implicações na resistência bacteriana”

**PESQUISADORA:** Maria Luísa do Nascimento Moura

**ORIENTADORA:** Anna Sara Levin; Ícaro Boszczowski

**INSTITUIÇÃO:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**FINALIDADE DO PROJETO:** Doutorado

**RESPONSÁVEIS PELA ANÁLISE:**      Manuela Blaque Almeida

Rafael Make Mussarelli

Victor Fossaluza

**REFERÊNCIA DESTE TRABALHO:** ALMEIDA, M.; MUSSARELLI, R.; FOSSALUZA, V. **Relatório de análise estatística sobre o projeto: “Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: implicações na resistência bacteriana”**, São Paulo, IME - USP, 2019. (RAE-CEA-19P06)

## FICHA TÉCNICA

### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

GAMERMAN, D.; LOUZADA, F.; MIGON, H. (2014). **Statistical Inference: An Integrated Approach**. 2.ed. CRC Press. 367p.

LEVIN, A.; BOSZCZOWSKI, I.; MOURA, M. (2019). **Projeto: Impacto da restrição de vendas de antimicrobianos no Brasil: determinantes socioeconômicos e implicações na resistência bacteriana**, São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

PATRIOTA, A.; MARASSI, L.; THOMAZ, L. (2018). **Relatório de análise estatística sobre o projeto “Avaliação do impacto da regulação de venda de antimicrobianos no Brasil: determinantes socioeconômicos e implicações na resistência bacteriana.”**, São Paulo, IME – USP, RAE – CEA – 18P09.

SAMPAIO, P. S.; SANCHO, L. G.; LAGO, R. F. (2018). **Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios**, Cadernos Saúde Coletiva, 15-22.

### PROGRAMAS COMPUTACIONAIS UTILIZADOS

Microsoft Excel 2010 para Windows;

Microsoft Word 2010 para Windows;

RStudio (versão 0.98.507);

R (versão x64 3.3.3)

### TÉCNICAS ESTATÍSTICAS UTILIZADAS

Análise descritiva multidimensional (03:020)

Análise de regressão dinâmica (07:990)

### ÁREA DE APLICAÇÃO

Medicina Epidemiologia (14:040)

## Resumo

Estudos em países desenvolvidos tem correlacionado o consumo de antimicrobianos com o aumento da resistência bacteriana, mas ainda não há informações sobre a influência de políticas nacionais de regulação de antimicrobianos na resistência bacteriana. A hipótese inicial deste estudo é que o consumo de antimicrobianos, influenciado pela regulamentação da RDC 44 (que implementou a retenção obrigatória da prescrição médica para a venda de antimicrobianos), tem impacto direto na resistência bacteriana.

Os objetivos deste estudo são 1) Investigar a relação entre consumo e resistência bacteriana; e 2) Verificar se a implementação da RDC 44 impactou a resistência bacteriana. Foram utilizados dados de venda de antimicrobianos fornecidos pela empresa IMS Health Brazil e dados de sensibilidade bacteriana de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *E. coli*, fornecidos pela empresa DASA (rede de laboratórios de diagnósticos médicos), todos contidos no intervalo 2008-2016.

Por meio das análises realizadas, conclui-se que, para as bactérias *E. coli* e *S. pneumoniae*, a maioria das resistências analisadas estão relacionadas à venda dos antimicrobianos comparados. Porém, com os dados do microbiano *H. influenzae*, não foi possível chegar a conclusões sobre a relação entre venda e resistência.

## Sumário

<b>1. Introdução.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Descrição do estudo.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Descrição das variáveis.....</b>	<b>9</b>
<b>5. Análise descritiva.....</b>	<b>10</b>
<b>5.1. Microbiano E. coli.....</b>	<b>10</b>
<b>5.2. Microbiano S. pneumoniae.....</b>	<b>12</b>
<b>5.3. Microbiano H. influenzae.....</b>	<b>14</b>
<b>6. Análise inferencial.....</b>	<b>14</b>
<b>7. Conclusões.....</b>	<b>19</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>21</b>
<b>APÊNDICE B.....</b>	<b>51</b>

## 1. Introdução

O aumento da resistência bacteriana, considerado um grave problema de saúde pública, está relacionado ao aumento do custo e período de hospitalização, bem como o uso indevido dos antimicrobianos e maior morbidade e mortalidade de pacientes (Sampaio et al., 2018). Apesar de ser mais comum em ambientes hospitalares, a emergência de microrganismos multirresistentes tem ocorrido também fora desses locais, na comunidade.

O uso inadequado da medicação pode ocorrer pela automedicação, uso em excesso e prescrição inadequada, algumas vezes contrariando recomendações dadas pelos próprios fabricantes. Com o intuito de diminuir esses casos, e consequentemente a resistência das bactérias, leis regulamentares vêm sendo aplicadas em todo o mundo (Levin et al., 2019). No Brasil, essa regulamentação veio por meio da RDC 44, estabelecida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em outubro de 2010, que restringiu a distribuição dos medicamentos, sendo obrigatório apresentar uma guia médica para poder adquirir o antimicrobiano. Porém, um estudo recente (Patriota et al., 2018) mostra que não houve diminuição no consumo de antibióticos após a regulamentação no estado de São Paulo.

## 2. Objetivos

O estudo tem como objetivos:

- Verificar se houve impacto na resistência bacteriana após a implementação da RDC 44;
- Verificar se há relação entre o consumo de antimicrobianos e a resistência bacteriana.

## 3. Descrição do estudo

Para realizar as análises necessárias, foram utilizados dados do consumo de antimicrobianos, onde a unidade amostral é doses diárias definidas por 1000 habitantes-dia (DDD/1000hab/dia), que indica a quantidade média de determinado antibiótico que uma dada população consome diariamente, entre 2008 e 2012, fornecidos pela companhia *IMS Health Brazil*, e entre 2013 e 2016 pelo laboratório

Pfizer, que também obteve os dados pela companhia anterior. Os dados trazem informações de venda dos seguintes medicamentos: amoxicilina, azitromicina, cefalexina, ciprofloxacina, doxiciclina, levofloxacina, moxifloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina, penicilina, sulfametoxazol+trimetoprim. Foram utilizados no estudo os dados de amoxicilina, cefalexina, ciprofloxacina, nitrofurantoína, norfloxacina, penicilina, sulfametoxazol+trimetoprim. Também foi considerada uma nova categoria, denominada de quinolonas, que une as vendas de ciprofloxacina, moxifloxacina, levofloxacina e norfloxacina. Todos os antimicrobianos escolhidos para avaliação estão entre os 11 mais consumidos no país, cujo critério para determinar suscetibilidade são do *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)*.

Para a análise da resistência bacteriana, foram utilizados dados relacionados às bactérias *H. influenzae* e *E. coli* obtidos a partir de banco de dados de amostras da rede de apoio do laboratório DASA, que conta com laboratórios em todos os estados do Brasil, atendendo principalmente pacientes que utilizam a rede privada de assistência à saúde, mas também inclui hospitais que atendem pacientes pelo Sistema Único de Saúde (SUS). As amostras foram obtidas através de exames de sangue, urina e secreção respiratória de pacientes ambulatoriais para *H. influenzae*, avaliando a proporção de amostras isoladas que tiveram resultado positivo para o teste beta positivo, que avalia a existência da enzima beta lactamase na bactéria *H. influenzae*, responsável pela resistência a antibióticos beta-lactâmicos como as penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e carbapenemas. Já para *E. coli* foram incluídas amostras resultantes de exames de sangue e urina positivas, avaliando a proporção de cepas isoladas resistentes à amoxicilina, cefalexina, ciprofloxacina, nitrofurantoína, sulfametoxazol+trimetoprim e norfloxacina.

Para *S. pneumoniae*, a fonte de dados foi o Instituto Adolfo Lutz, laboratório de referência em nível estadual e nacional para meningites e infecções pneumocócicas, que realiza exames de maior complexidade como o teste de suscetibilidade aos antimicrobianos. Os dados incluem resistência à penicilina, ceftriaxona, eritromicina e sulfametoxazol+trimetoprim.

Vale ressaltar que, para todos os dados, consideramos apenas a região metropolitana de São Paulo.



#### 4. Descrição das variáveis

- Microbiano (Categorias: *S. pneumoniae*, *E. coli* e *H. influenzae*);
- Venda (em DDD/1000hab/dia): quantidade de doses consumidas, de um determinado antimicrobiano, por dia a cada mil habitantes;
- Antimicrobiano (Categorias: Amoxicilina, Azitromicina, Cefalexina, Ciprofloxacina, Doxiciclina, Levofloxacina, Moxifloxacina, Nitrofurantoina, Norfloxacina, Penicilina, Quinolonas, Sulfametoxazol/trimetoprim.);
- Resistência beta positiva: proporção de resultados positivos para existência da enzima betalactamase nas bactérias *H. influenzae*.

As variáveis de resistência para os antimicrobianos abaixo são dadas pela proporção de testes positivos da resistência do microbiano *E. coli*:

- Resistência EC ácido nalidíxico;
- Resistência EC amoxicilina;
- Resistência EC cefalotina;
- Resistência EC ceftriaxona;
- Resistência EC cefuroxima;
- Resistência EC ciprofloxacina;
- Resistência EC nitrofurantoina;
- Resistência EC norfloxacina;
- Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim.

As variáveis de resistência a seguir são dadas pela proporção de testes positivos da resistência do microbiano *S. pneumoniae*:

- Resistência SP ceftriaxona;
- Resistência SP eritromicina;
- Resistência SP penicilina;
- Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim.

## 5. Análise descritiva

### 5.1 Microbiano *E. coli*

Para a bactéria *E. coli*, foi possível analisar a resistência da bactéria a determinados antibióticos, devido ao tamanho suficientemente grande da amostra, comparando a venda de um antimicrobiano com a resistência a ele. Dado que há suspeitas de associação entre a venda de certos antibióticos com a resistência a outro, avaliaram-se também as seguintes combinações: venda de amoxicilina com resistência à cefuroxima; venda de ciprofloxacina com resistência à ceftriaxona; venda de cefalexina com resistência à cefalotina; venda de quinolonas com resistência à ciprofloxacina; venda de quinolonas com resistência ao ácido nalidíxico; venda de cefalexina com resistência à cefuroxima; venda de cefalexina com resistência à ceftriaxona.

- Resistência à amoxicilina com venda de amoxicilina (Figura A.1)

Observa-se uma queda drástica na resistência à amoxicilina logo no começo de 2012. Para o consumo de amoxicilina também é vista uma queda um pouco mais lenta em comparação à resistência, porém já notada em 2011, ano da lei.

- Resistência à cefuroxima com venda de amoxicilina (Figura A.2)

Ao contrário do esperado pela lei, é constatado um aumento de bactérias resistentes desde 2008 e após 2013 observa-se um aumento drástico, ao contrário da venda de amoxicilina que apresenta queda.

- Resistência à cefuroxima com venda de cefalexina (Figura A.3)

A venda de cefalexina apresenta aumento entre 2009 e 2010, enquanto a resistência à cefuroxima se mantém estável e baixa. Após 2013, a venda passa a ter grande oscilação enquanto a resistência tem um aumento considerável perante o ano de 2010.

- Resistência à cefalotina com venda de cefalexina (Figura A.4)

A resistência à cefalotina teve um aumento expressivo em 2011, mantendo-se constante a partir de 2013; já a venda de cefalexina, embora com um pico em meados de 2010, apresentou queda no mesmo período em que a resistência aumentou.

- Resistência à ceftriaxona com venda de cefalexina (Figura A.5)

Como dito anteriormente, a venda de cefalexina apresenta um pico em 2010 seguida de queda até 2013, quando passa a apresentar grande oscilação. Para a resistência à ceftriaxona, embora não tenha dados para os anos de 2011 a 2013, é visto um aumento gradual da série.

- Resistência à ceftriaxona com venda de ciprofloxacina (Figura A.6)

Analisando a Figura A.6, tanto a venda de ciprofloxacina quanto a resistência das bactérias à ceftriaxona aparentam ter aumentado ao longo dos anos analisados, com um destaque para a resistência em que esse aumento é bem suave e mais lento.

- Resistência à ciprofloxacina com venda de ciprofloxacina (Figura A.7)

A resistência à ciprofloxacina, além de estar aumentando com o passar dos anos, apresenta o maior nível de bactérias resistentes, em relação aos outros antimicrobianos.

- Resistência à nitrofurantoína com venda de nitrofurantoína (Figura A.8)

O consumo e a resistência à nitrofurantoína também aumentaram no período observado, com grande oscilação a partir de 2015.

- Resistência à norfloxacina com venda de norfloxacina (Figura A.9)

Observa-se um comportamento um pouco inverso entre as séries: a venda vem caindo desde 2011 e a resistência, em contrapartida, está aumentando levemente ao longo dos anos.

- Resistência à sulfametoxazol+trimetoprim com venda de sulfametoxazol+trimetoprim (Figura A.10)

A venda e a resistência apresentaram queda. Na venda é vista uma queda drástica em 2011 com suave aumento que aparenta estabilização nos últimos anos. Já a resistência vem em queda desde 2010, antes da lei.

Resistência à ciprofloxacina com venda de quinolonas (Figura A.11)

A resistência à ciprofloxacina e a venda dos medicamentos da classe quinolonas vem aumentando ao longo dos anos, com uma acentuação maior na resistência das bactérias ao ciprofloxacino.

- Resistência ao ácido nalidíxico com venda de quinolonas (Figura A.12)

Embora com uma oscilação grande no começo em relação ao resto da série, a resistência apresenta estabilidade ao longo dos anos analisados, a partir de 2010, enquanto a venda de quinolonas aumentaram.

## 5.2 Microbiano *S. pneumoniae*

Para a resistência da bactéria *S. pneumoniae*, foram analisados os dados de resistência e venda da seguinte maneira: resistência à penicilina com a venda de penicilina e de amoxicilina; resistência à eritromicina com a venda de penicilina e de azitromicina; resistência à sulfametoxazol+trimetoprim com a venda de amoxicilina e de sulfametoxazol+trimetoprim; e resistência à ceftriaxona com a venda de cefalexina.

- Resistência à penicilina com venda de penicilina (Figura A.13)

Tanto a venda quanto a resistência são baixas e apresentam queda desde o início da série. Embora na venda essa queda seja observada até o final do período, a resistência passa a oscilar entre 0 e 20% a partir de 2014.

- Resistência à penicilina com venda de amoxicilina (Figura A.14)

É observado um comportamento semelhante nas duas séries, onde as duas têm queda até 2014. A partir de então há uma certa estabilização do patamar da resistência e a venda volta a aumentar.

- Resistência à eritromicina com venda de penicilina (Figura A.15)

Com uma queda considerável pouco antes de 2011, a venda de penicilina cai ao longo do período, comportamento contrário à resistência à eritromicina, que apresenta aumento ao longo de toda série.

- Resistência à eritromicina com venda de azitromicina (Figura A.16)

Como visto anteriormente, a resistência à eritromicina aumenta com o passar do tempo e a venda de azitromicina, antibiótico de mesma classe, apresenta queda entre os anos de 2008 e 2013 quando surge um aumento grande na venda logo após um intervalo sem informações.

- Resistência à sulfametoxazol+trimetoprim com venda de sulfametoxazol+trimetoprim (Figura A.17)

As séries apresentam comportamentos bem semelhantes, com queda entre os anos 2010 e 2011, anos anteriores à RDC 44, e depois aumento suave com o passar do período observado. Também é observada uma queda considerável na resistência em dezembro de 2009, justamente onde há um pico de venda, mas é devido ao número de dados nesse mês ser muito pequeno.

- Resistência à sulfametoxazol+trimetoprim com venda de amoxicilina (Figura A.18)

As séries também se comportam de maneira similar, mas a venda tem queda até 2014, seguida de aumento enquanto a resistência tem queda até 2012.

- Resistência de ceftriaxona com venda de cefalexina (Figura A.19)

Tanto a venda de cefalexina quanto a resistência à ceftriaxona apresentam bastante oscilação, de modo particular a série de resistência tem grande oscilação devido ao número de dados faltantes.

### 5.3 Microbiano *H. influenzae*

Para a resistência da *H. influenzae*, onde foram comparadas a venda de amoxicilina e penicilina com a resistência beta, é observada uma oscilação muito grande devido ao pequeno número de dados nas Figuras A.20 e A.21. Também é possível ver que o tamanho da amostra não é suficientemente grande para conclusões ao se observar as Tabelas B.1 e B.2, no Apêndice B, que apresentam as proporções antes e depois da RDC 44.

## 6. Análise inferencial

Para avaliar os objetivos deste relatório, foi ajustado um modelo de regressão dinâmica sob abordagem bayesiana (Gamerman et al., 2014), com o intuito de identificar se o efeito da venda de antimicrobianos é significativo na resistência bacteriana e identificar possíveis mudanças após a implementação da lei. O modelo considerado foi:

$$\begin{aligned}(Y_t - \bar{Y}_0) &= \beta_t * (X_t - \bar{X}_0) + \varepsilon_t, \\ \beta_{t+1} &= \beta_t + W_t,\end{aligned}$$

em que

t: mês no qual há tanto informação de venda como de resistência, com t ordenado

$Y_t$ : resistência a algum antimicrobiano no instante t;

$X_t$ : venda de algum antimicrobiano no instante t;

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

$\beta_t$ : parâmetro que representa o efeito da venda do antimicrobiano na resistência bacteriana no instante t, com a priori  $\beta_1 \sim N(0, 100)$ ;

$\varepsilon_t \sim N(0, \sigma_y^2)$  e  $W_t \sim N(0, \sigma_{rw}^2)$ : ruídos brancos com variâncias  $\sigma_y^2, \sigma_{rw}^2$ , respectivamente, considerando as priores:

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

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

Para facilitar a interpretação do modelo, foram subtraídas as médias da resistência e da venda, do período entre 2008 e 2010, de suas respectivas séries, possibilitando estimar a diferença entre a relação média de resistência e venda antes da RDC 44 e seu comportamento mensal a partir de janeiro de 2011. Sendo assim, para cada tempo  $t$  fixado,  $\beta_t$  positivo representa relação direta entre venda e resistência: se há acréscimo na venda, a resistência aumenta; se há queda na venda, a resistência diminui. Por outro lado, um valor negativo de  $\beta_t$  mostra que há relação inversa entre o comportamento de venda e resistência.

As análises de cada modelo ajustado para o microbiano *E. coli* são apresentadas a seguir. Para a maioria dos modelos, exceto para quatro comparações, houve efeito estatisticamente significativo, após a lei, da venda na resistência bacteriana, uma vez que o parâmetro beta pode ser considerado não nulo a partir de 2011. Lembrando que esse efeito é comparativo à relação média durante todo o período anterior a 2011.

- Resistência à amoxicilina explicada pela sua própria venda (Figura A.22)

O modelo aparenta bom ajuste, como mostra a Figura A.22, uma vez que a série de resistência observada está contida na banda de credibilidade originada através da distribuição preditiva. Pela Figura A.23, observa-se que o parâmetro beta é positivo após a RDC 44, ou seja, a associação entre resistência e venda é positiva. O que é confirmado pela Figura A.1, onde a queda na venda ocorrida após 2011 fez com que a resistência também diminuísse.

- Resistência à cefuroxima explicada pela venda de amoxicilina (Figura A.24)

A série apresenta bom ajuste apesar de conter um pico fora da banda de credibilidade. Isso ocorre devido ao intervalo entre meados de 2010 e 2013 não possuir observações sobre a resistência à cefuroxima. Também é confirmada a relação inversa entre a venda de amoxicilina e a resistência à cefuroxima, vista

anteriormente na Figura A.2, através da Figura A.25, dado que beta é negativo. Com relação à RDC 44, não é possível determinar se ela teve influência no aumento da resistência por ter sido implementada durante o período de dados faltantes das séries.

- Resistência à cefuroxima explicada pela venda de cefalexina (Figura A.26)

O modelo parece estar bem ajustado e, apesar de beta ser positivo ao longo da série toda, sua banda de credibilidade contém o zero. Com isso, pode-se concluir que não há relação entre resistência e venda (Figura A.27).

- Resistência à cefalotina explicada pela venda de cefalexina (Figura A.28)

O mesmo ocorre com essa comparação, não há associação entre resistência e venda, já que a banda de credibilidade contém o valor zero ao longo de todo o período (Figura A.29).

- Resistência à ceftriaxona explicada pela venda de cefalexina (Figura A.30)

O modelo apresenta bom ajuste desconsiderando o intervalo tão longo sem observações de resistência (final de 2010 até 2012), que causou a forte oscilação observada na distribuição preditiva (Figura A.30). Pelo mesmo motivo das comparações anteriores, não há associação entre a resistência à ceftriaxona e a venda de cefalexina (Figura A.31).

- Resistência à ceftriaxona explicada pela venda de ciprofloxacina (Figura A.32)

A série apresenta bom ajuste, apesar dos períodos sem observações. A venda de ciprofloxacina tem efeito positivo na resistência à ceftriaxona (Figura A.33). Entretanto, não há mudança significativa nessa relação após a RDC 44.

- Resistência à ciprofloxacina explicada pela sua própria venda (Figura A.34)

A resistência apresenta ajuste satisfatório. Com relação ao comportamento do parâmetro do modelo, é observado efeito positivo de venda na resistência. Esse efeito diminui entre 2011 e 2013, mas volta ao seu patamar original logo após



(Figura A.35). Há indícios de que não há efeito da RDC 44 na resistência, uma vez que a relação mensurada pelo parâmetro beta se mantém antes e depois da lei.

- Resistência à nitrofurantoína explicada pela sua própria venda (Figura A.36)

O modelo apresenta bom ajuste desconsiderando o período final analisado, dado que há valores faltantes e a variabilidade da série de resistência aumenta significativamente. O parâmetro beta do modelo apresenta mudança após a lei e há efeito de venda na resistência. Entretanto, próximo aos instantes onde a série não tem bom ajuste, o parâmetro beta indica não haver mais relação positiva entre venda e resistência, conforme observado na Figura A.37.

- Resistência à norfloxacin explicada pela sua própria venda (Figura A.38)

Da mesma forma que o item anterior, a série aparenta bom ajuste com exceção ao período onde não há dados de resistência (Figura A.38). Através da Figura A.39 observa-se que não há relação entre venda e resistência no período analisado.

- Resistência à sulfametoxazol+trimetoprim explicada pela sua própria venda (Figura A.40)

A série está bem ajustada. O parâmetro beta indica que há efeito da RDC 44 na relação entre a venda e a resistência, tendo em vista que antes de 2011, mesmo que positivo, sua banda de credibilidade contém o zero a maior parte do tempo. Contudo, a partir desse ano, o parâmetro passa a indicar que há relação positiva entre resistência e venda (Figura A.41).

- Resistência à ciprofloxacina explicada pela venda de quinolonas (Figura A.42)

A resistência à ciprofloxacina também está bem ajustada à venda da classe quinolonas, apresentando associação positiva entre venda e resistência. Embora haja um momento entre 2011 e 2013 em que a banda de credibilidade contém o valor zero, é difícil afirmar que a RDC 44 tenha influenciado tal relação dado que, durante o período de análise, o parâmetro beta tem aproximadamente o mesmo comportamento (Figura A.43).

Resistência ao ácido nalidíxico explicada pela venda de quinolonas (Figura A.44)

A série apresenta bom ajuste, desconsiderando os primeiros meses até metade de 2010, quando não há dados suficientes de resistência. Apesar disso, após a RDC 44, o parâmetro indica relação negativa entre a venda e resistência (Figura A.45).

As análises para os modelos ajustados da bactéria *S. pneumoniae* são apresentadas a seguir:

- Resistência à penicilina explicada pela sua própria venda (Figura A.46)

O modelo parece bem ajustado. O parâmetro beta é positivo ao longo de todo o tempo e, aparentemente, a resistência não diminui mesmo com a queda da venda de penicilina após a RDC 44 (Figura A.13). Esse comportamento pode ser confirmado com a diminuição do valor de beta, ou seja, menor influência da venda na resistência (Figura A.47).

- Resistência à penicilina explicada pela venda de amoxicilina (Figura A.48)

Assim como no caso anterior, a série apresenta bom ajuste e há relação positiva entre a resistência à penicilina e a venda de amoxicilina (Figura A.49), sem indícios de ter sofrido alteração após a RDC 44, já que, subtraiu-se a média de venda e resistência referente a todo o período anterior a lei de toda a série e o comportamento do parâmetro beta se mantém estável.

- Resistência à eritromicina explicada pela venda de penicilina (Figura A.50)

O modelo apresenta ajuste satisfatório ao longo da série. Como observado na Figura A.15, mesmo com a constante diminuição da venda de penicilina, a resistência à eritromicina aumenta ao longo do período indicando associação negativa entre elas. No início do período observado não há relação entre a venda e a resistência, mas após 2014 é confirmada a relação inversa entre elas, conforme a Figura A.51.

- Resistência à eritromicina explicada pela venda de azitromicina (Figura A.52)

O modelo também apresenta ajuste satisfatório e é vista associação positiva entre a resistência à eritromicina e a venda de azitromicina ao final do período observado, após 2016 (Figura A.53).

- Resistência à sulfametoxazol+trimetoprim explicada pela sua própria venda (Figura A.54)

O modelo apresenta bom ajuste, apesar dos picos gerados pelo pequeno número de dados, e relação positiva de venda com resistência durante a maior parte do período analisado (Figura A.55). Também é visto que, aparentemente, não houve mudança com a implementação da RDC 44.

- Resistência à sulfametoxazol+trimetoprim explicada pela venda de amoxicilina (Figura A.56)

Assim como anteriormente, o modelo tem ajuste satisfatório e apresenta relação positiva durante a maior parte da série, como visto na Figura A.57, sem aparente efeito da RDC 44.

- Resistência à ceftriaxona explicada pela venda de cefalexina (Figura A.58)

O modelo apresenta ajuste satisfatório, apesar de conter alguns picos fora da banda de credibilidade (Figura A.58). Contudo, dado que beta é zero ao longo de todo período, não há associação entre a resistência e venda (Figura A.59).

## 7. Conclusão

Com os dados fornecidos da bactéria *H. influenzae* não foi possível ajustar um modelo para a resistência, não podendo concluir se há influência da venda nem se há efeito da RDC 44 na resistência.

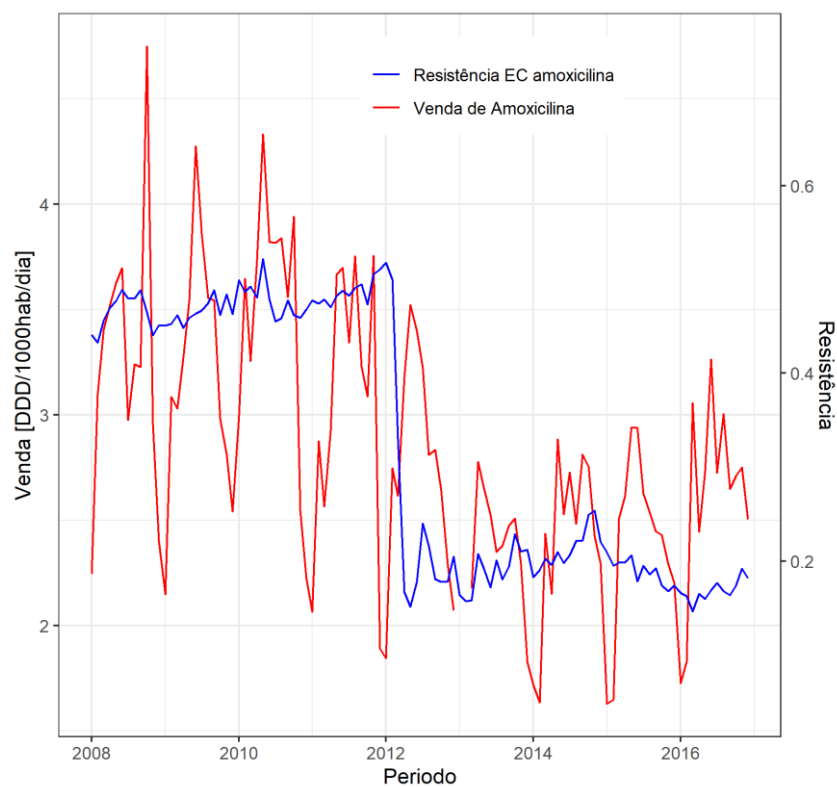
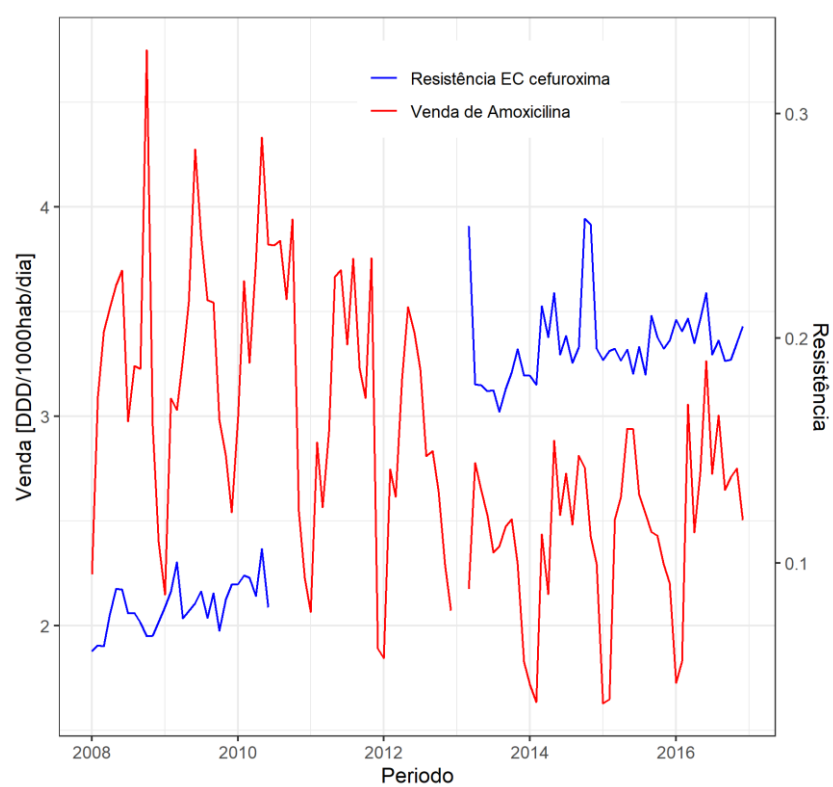
Quanto à bactéria *E. coli*, conclui-se que na maioria dos casos há relação positiva entre a venda de antimicrobiano e a resistência. Entretanto, há casos onde essa associação é negativa, ou seja, diminuir a venda de um determinado antimicrobiano aumenta a resistência a outro. Além disso, há indícios da RDC 44 ter

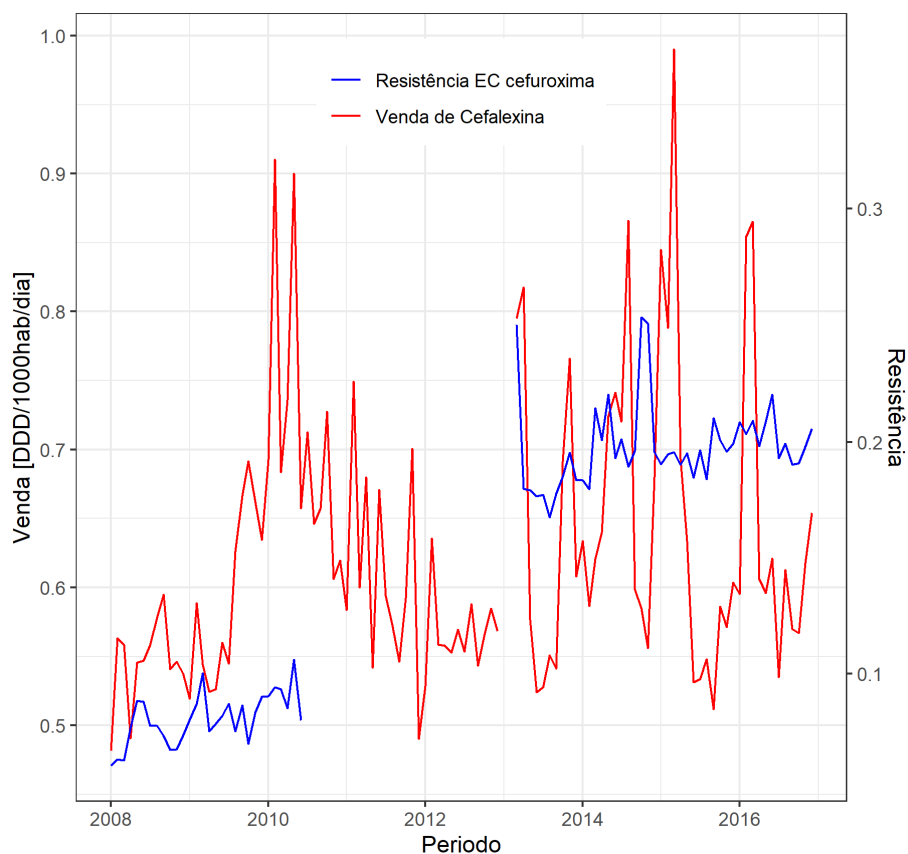
afetado as relações entre a resistência e venda de amoxicilina e a resistência e venda de sulfametoxazol+trimetoprim.

Já para a bactéria *S. pneumoniae*, conclui-se que, em sua maioria, há relação entre a venda de antimicrobianos e a resistência. Nos dois casos de resistência à eritromicina, a relação negativa com a venda de penicilina e a positiva com a venda de azitromicina, ocorreram alguns anos após a implementação da RDC 44, podendo ser reflexo da lei.

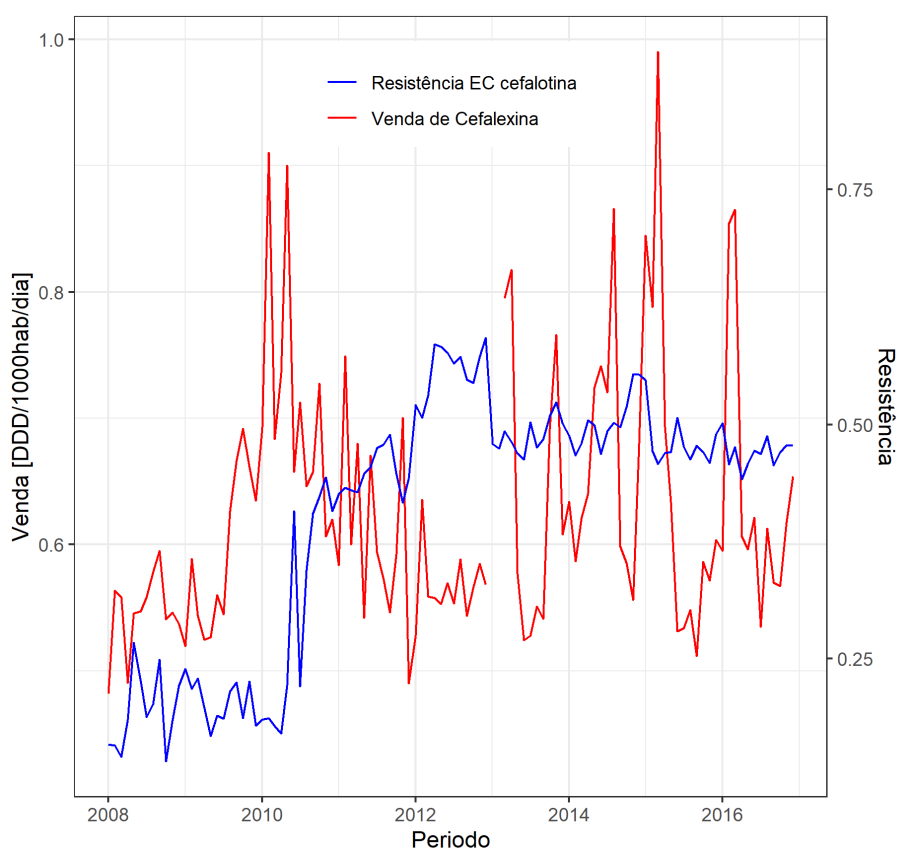
## APÊNDICE A

## FIGURAS

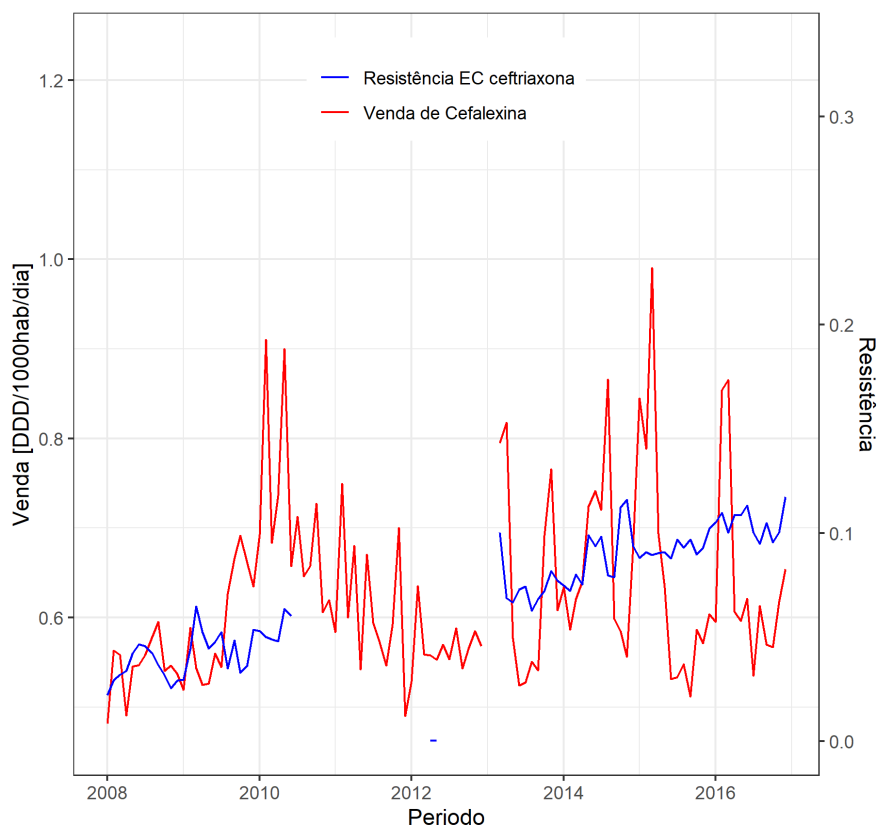
**Figura A.1** Resistência EC amoxicilina e venda de amoxicilina**Figura A.2** Resistência EC cefuroxima e venda de amoxicilina



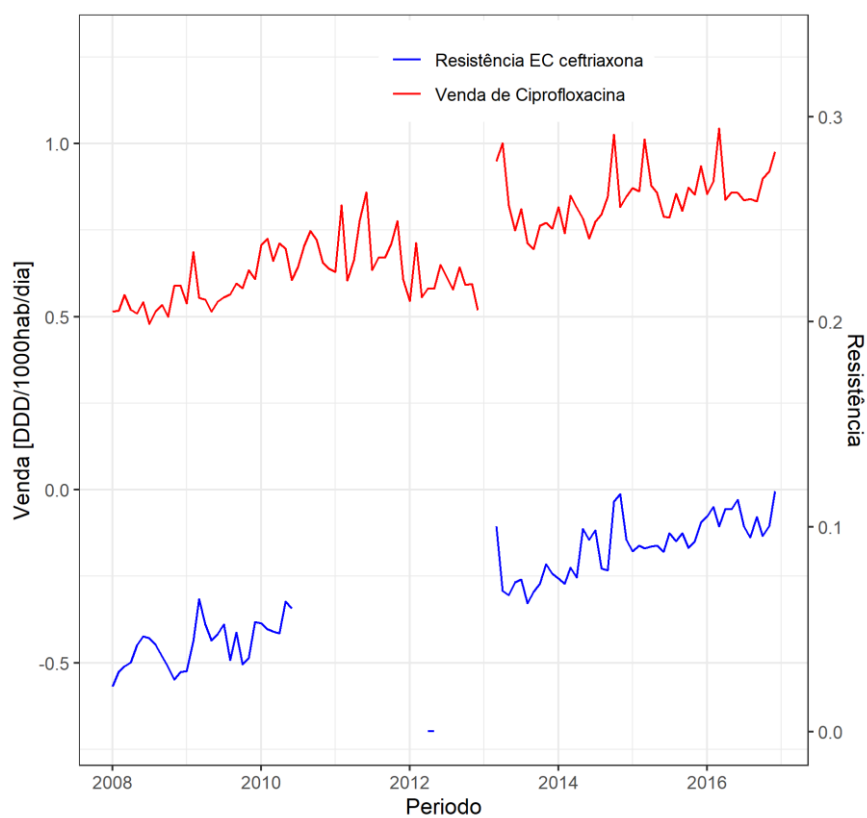
**Figura A.3** Resistência EC cefuroxima e venda de cefalexina



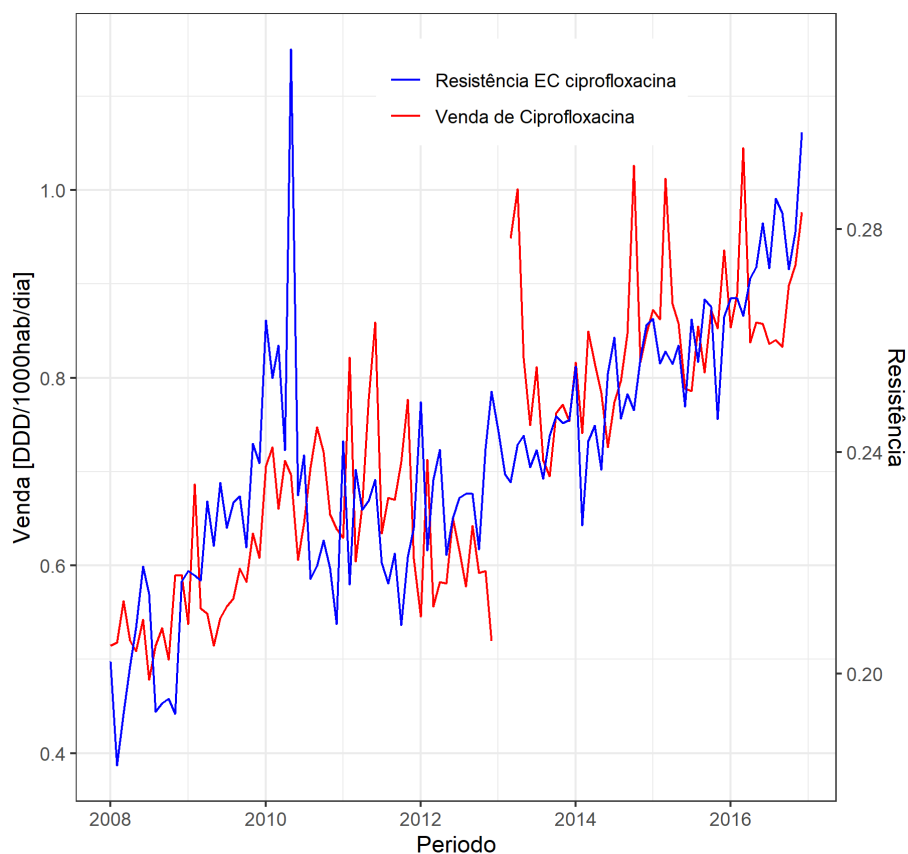
**Figura A.4** Resistência EC cefalotina e venda de cefalexina



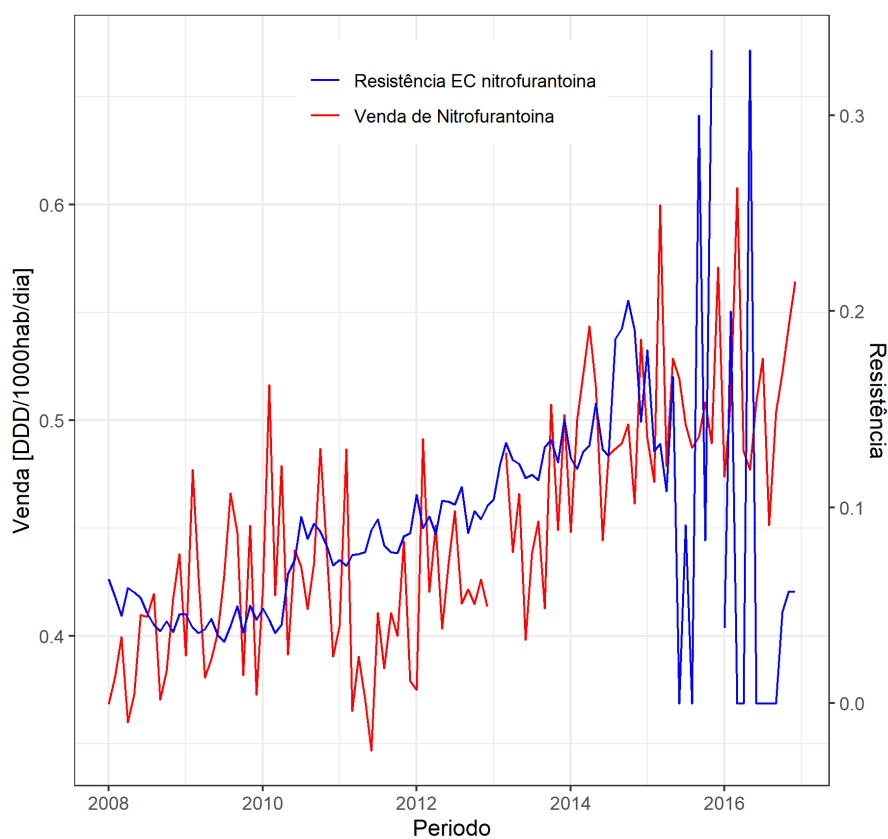
**Figura A.5** Resistência EC ceftriaxona e venda de cefalexina



**Figura A.6** Resistência EC ceftriaxona e venda de ciprofloxacino

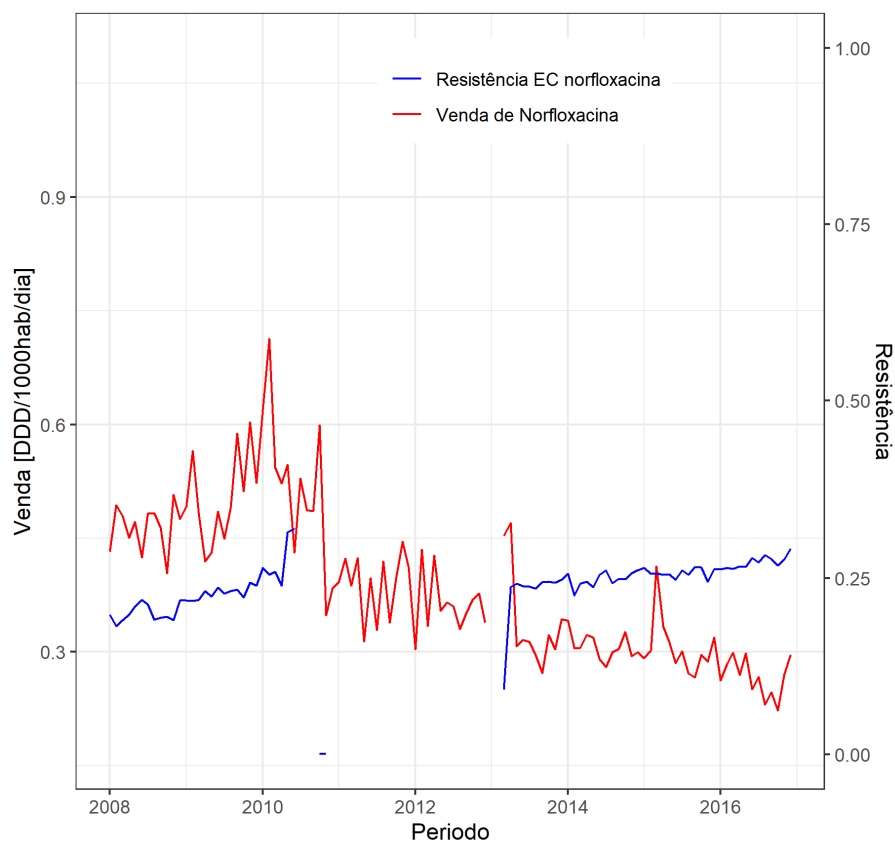


**Figura A.7** Resistência EC ciprofloxacina e venda de ciprofloxacina

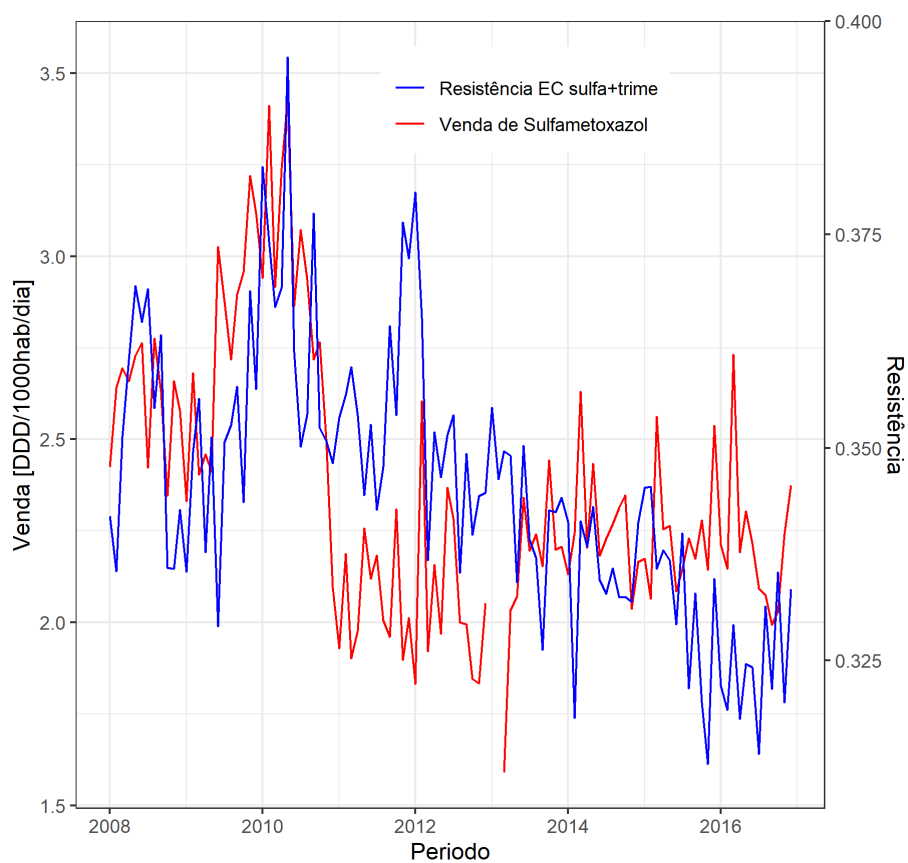


**Figura A.8** Resistência EC nitrofurantoina e venda de nitrofurantoina

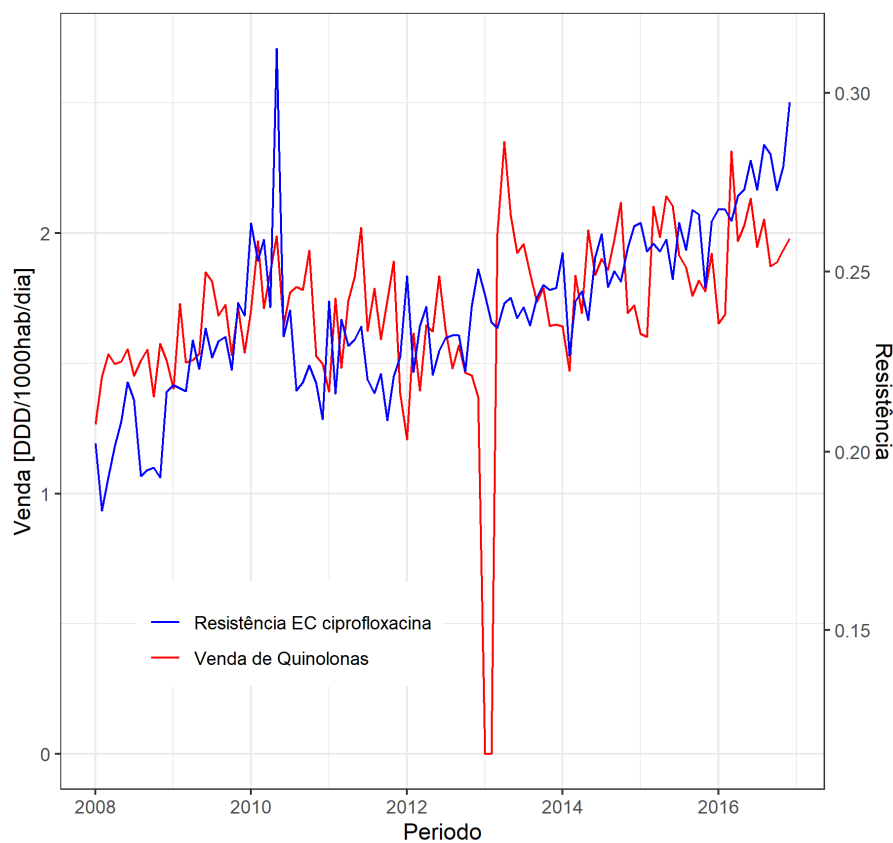




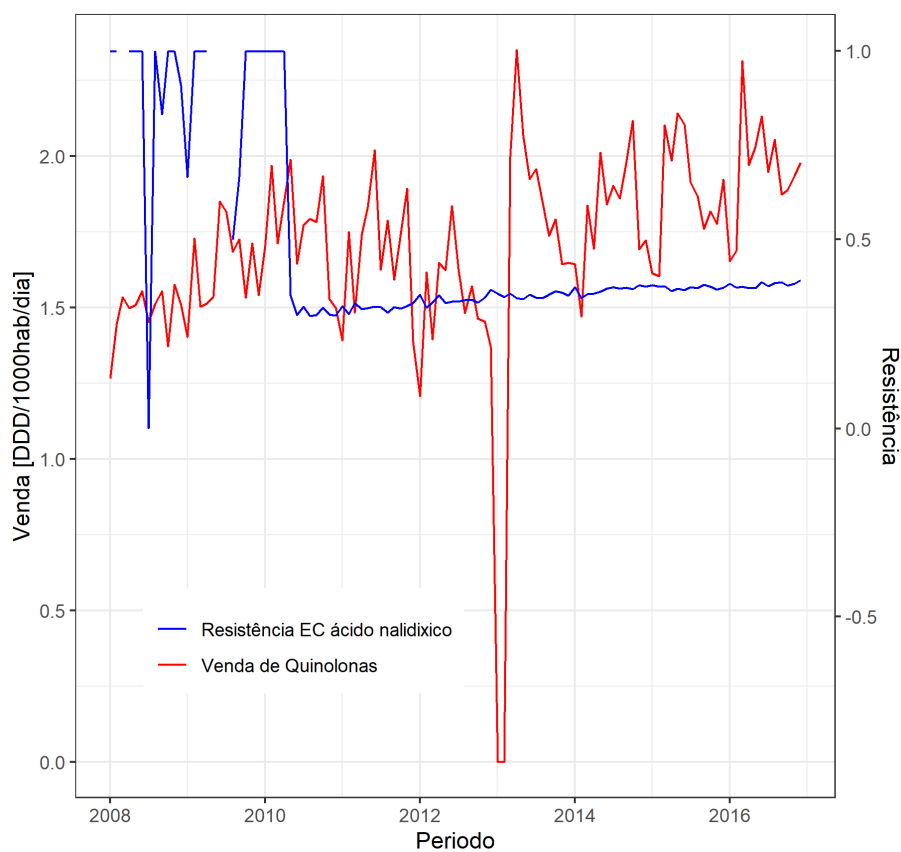
**Figura A.9** Resistência EC norfloxacin e venda de norfloxacin



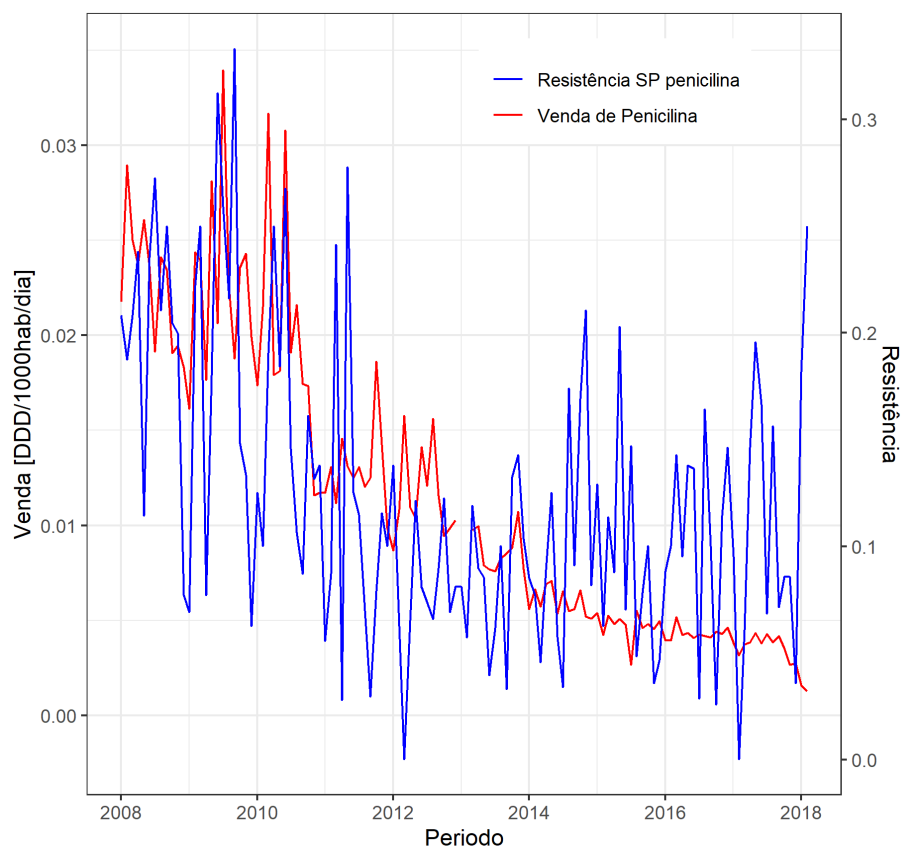
**Figura A.10** Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim



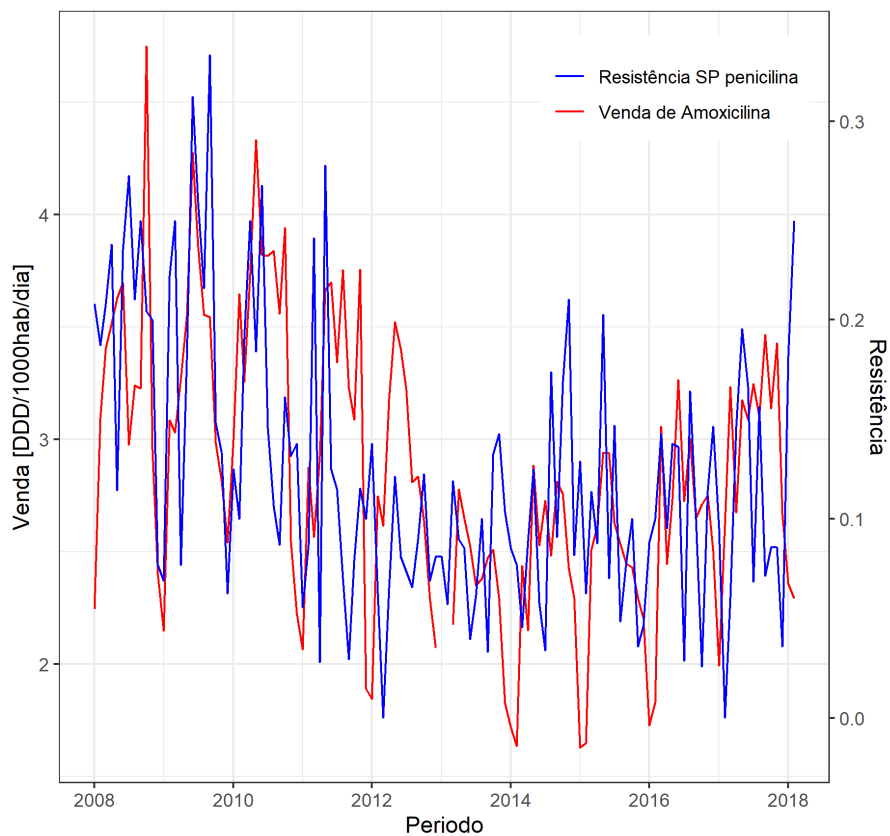
**Figura A.11** Resistência EC ciprofloxacina e venda de quinolonas



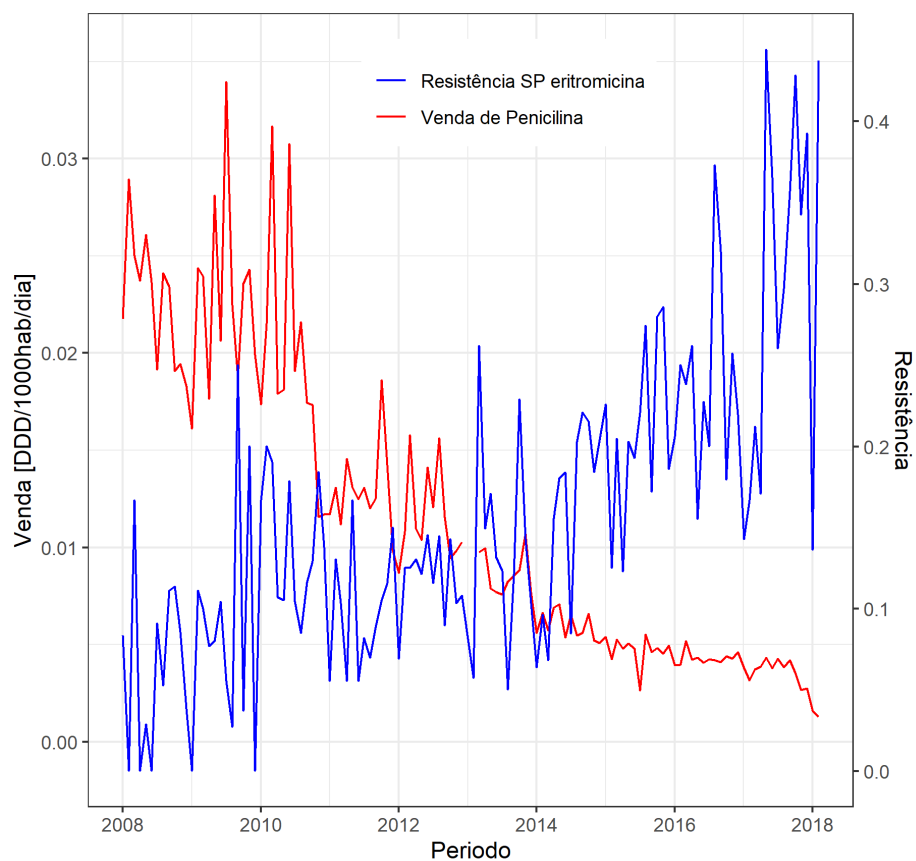
**Figura A.12** Resistência EC ácido nalidixico e venda de quinolonas



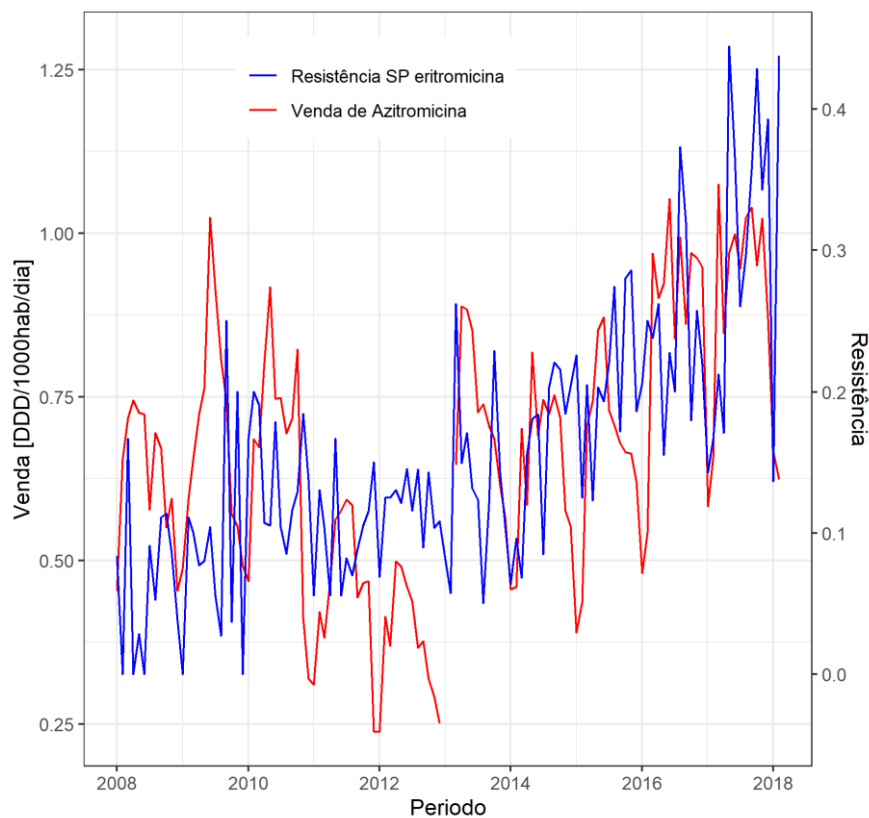
**Figura A.13** Resistência SP penicilina e venda de penicilina



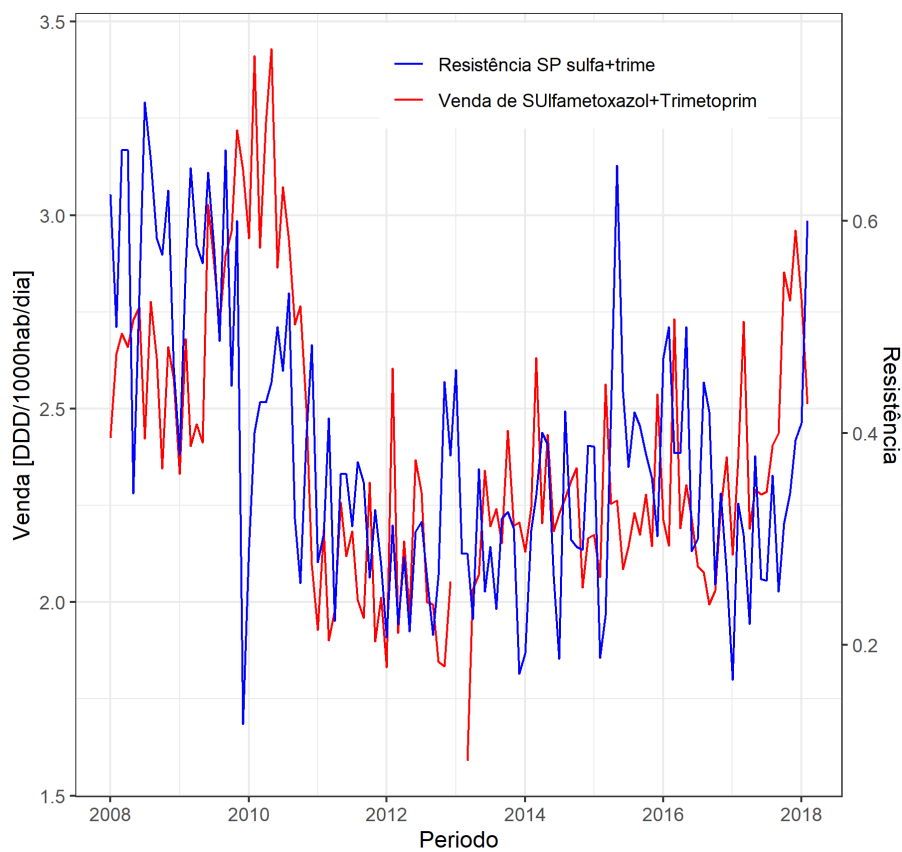
**Figura A.14** Resistência SP penicilina e venda de amoxicilina



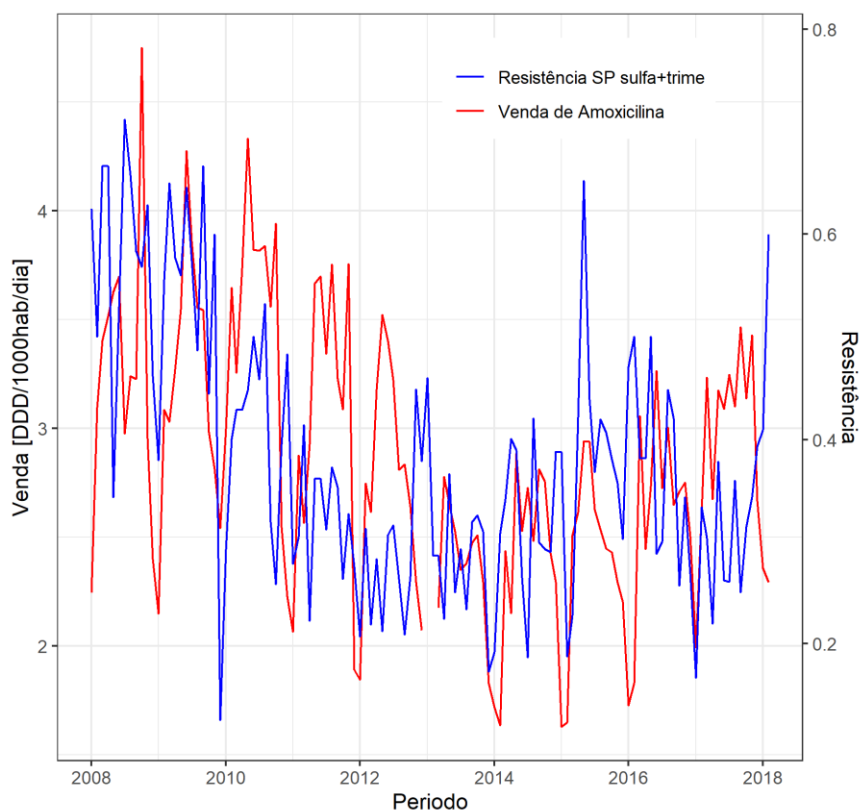
**Figura A.15** Resistência SP eritromicina e venda de penicilina



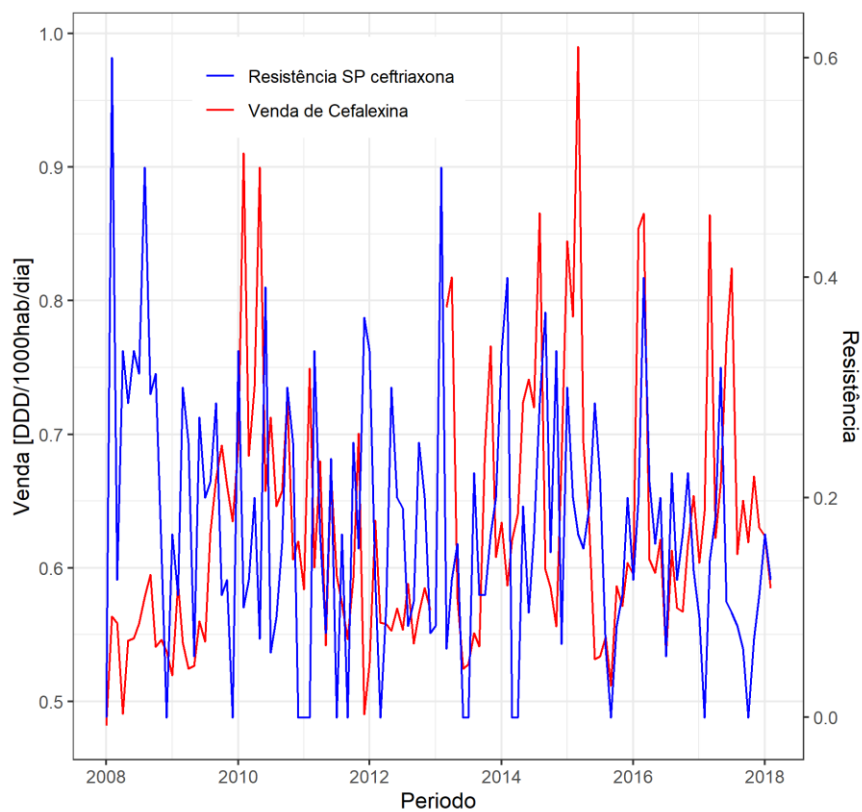
**Figura A.16** Resistência SP eritromicina e venda de azitromicina



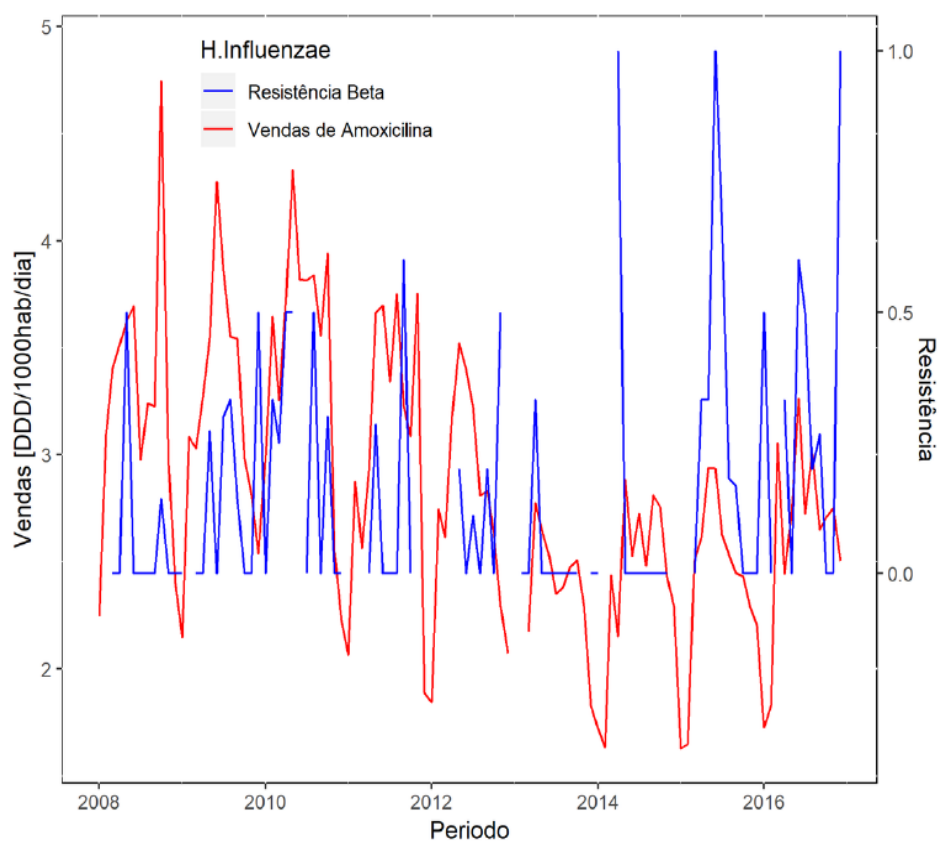
**Figura A.17** Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim



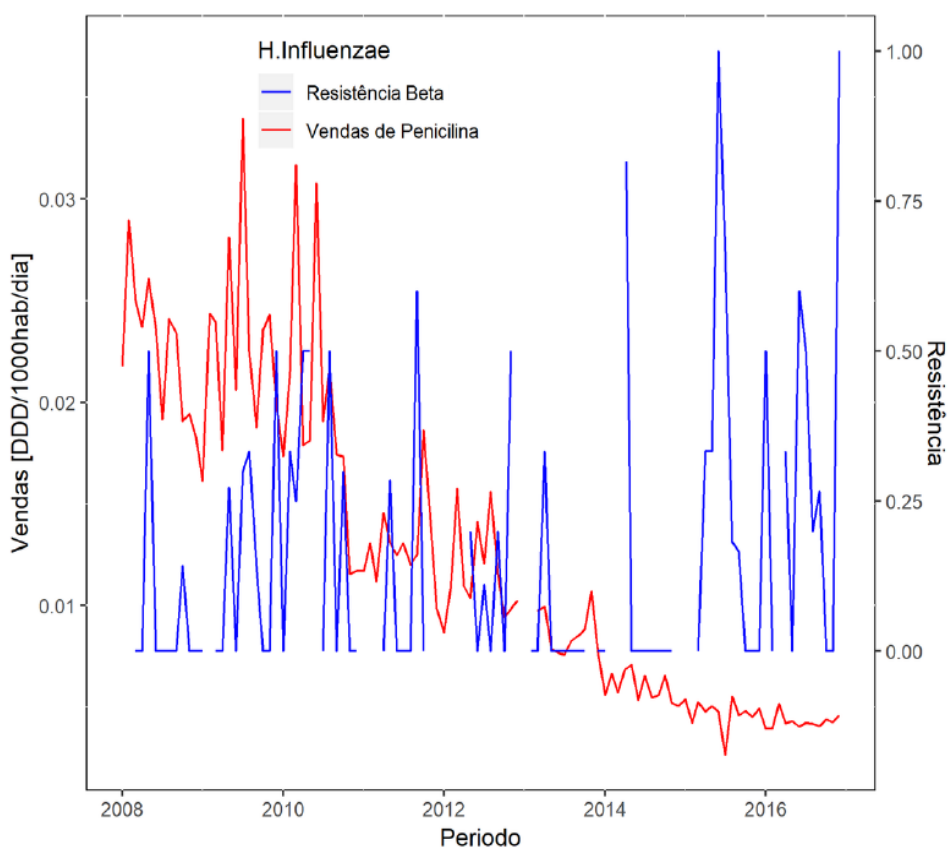
**Figura A.18** Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de amoxicilina



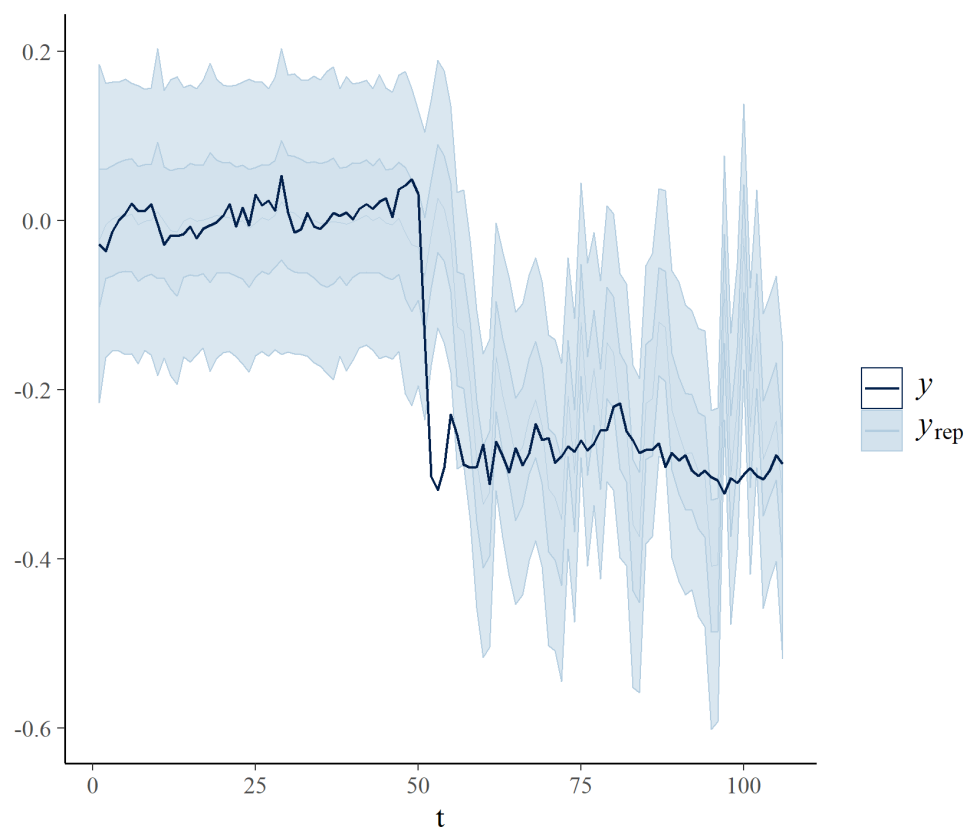
**Figura A.19** Resistência SP ceftriaxona e venda de cefalexina



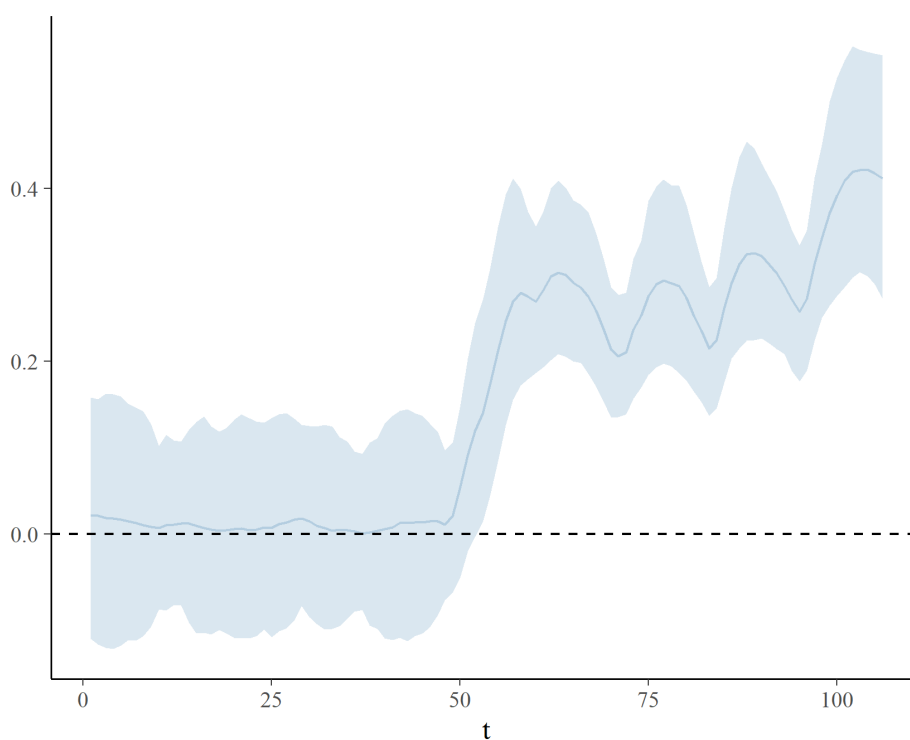
**Figura A.20** Resistência beta positiva e venda de amoxicilina



**Figura A.21** Resistência beta positiva e venda de penicilina

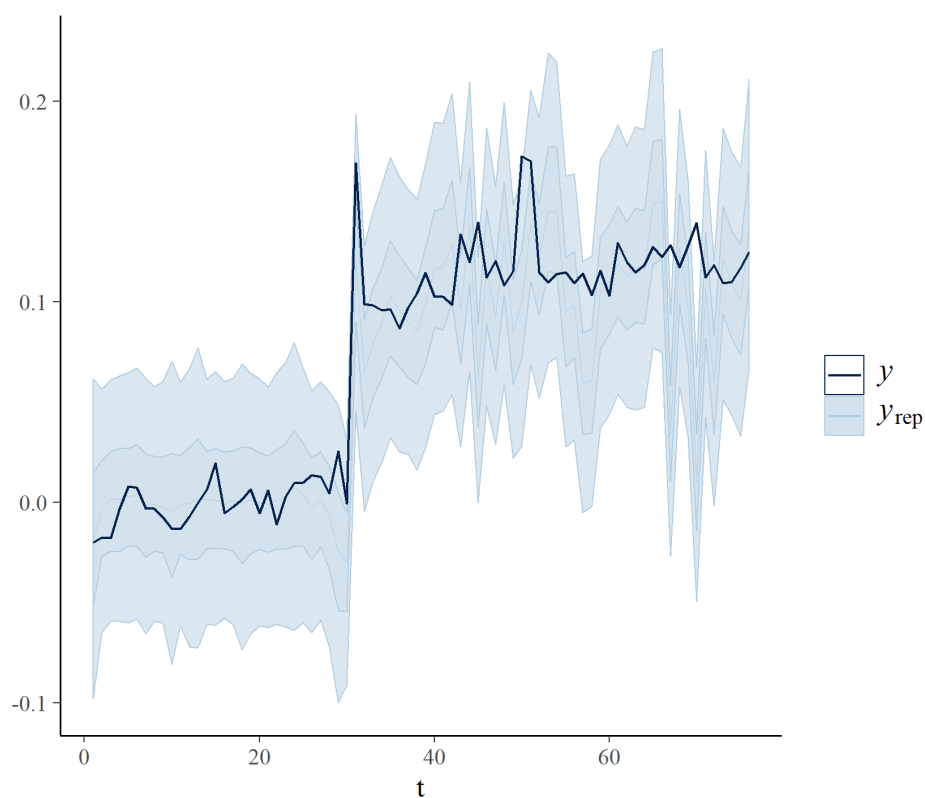


**Figura A.22** Resistência EC amoxicilina e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

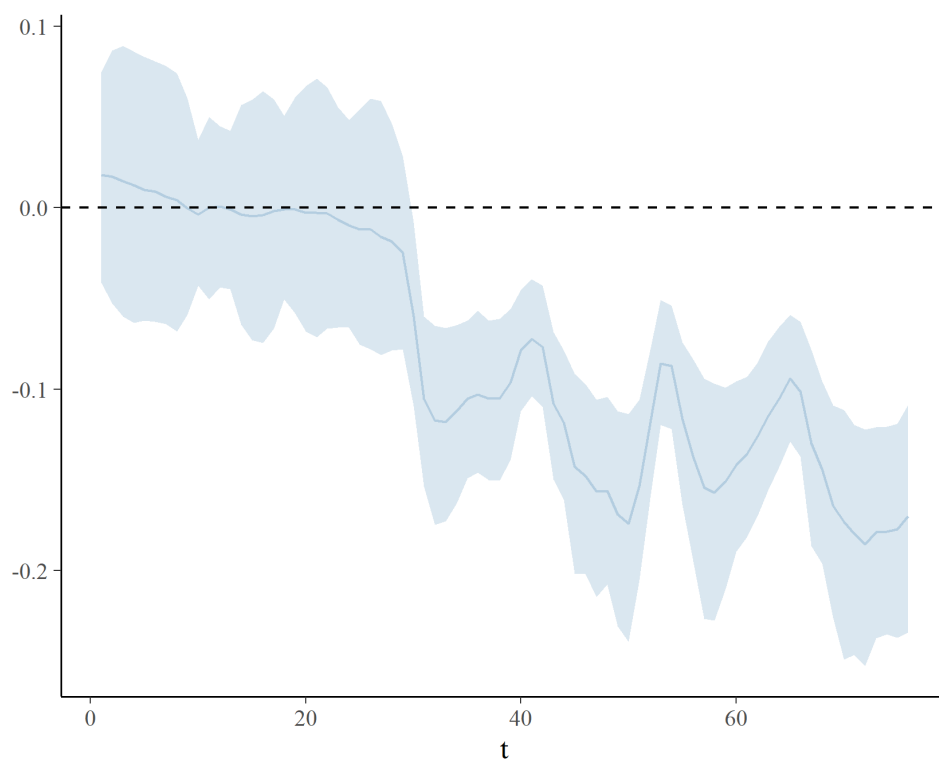


**Figura A.23** Resistência EC amoxicilina e Venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

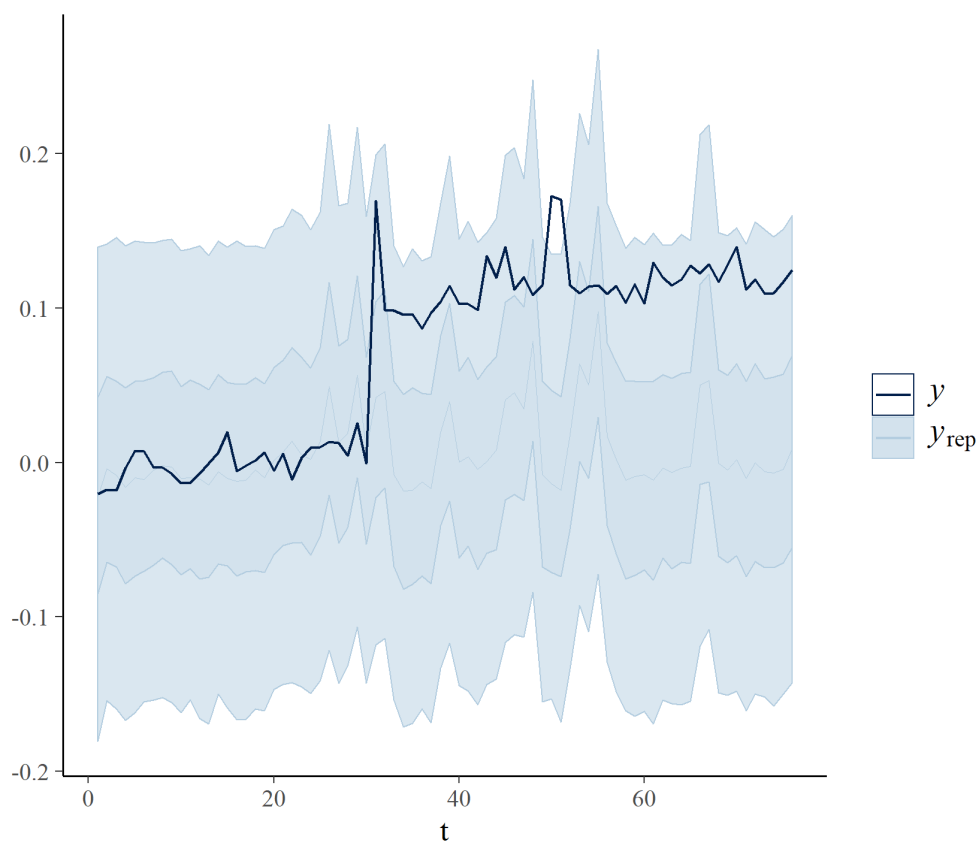




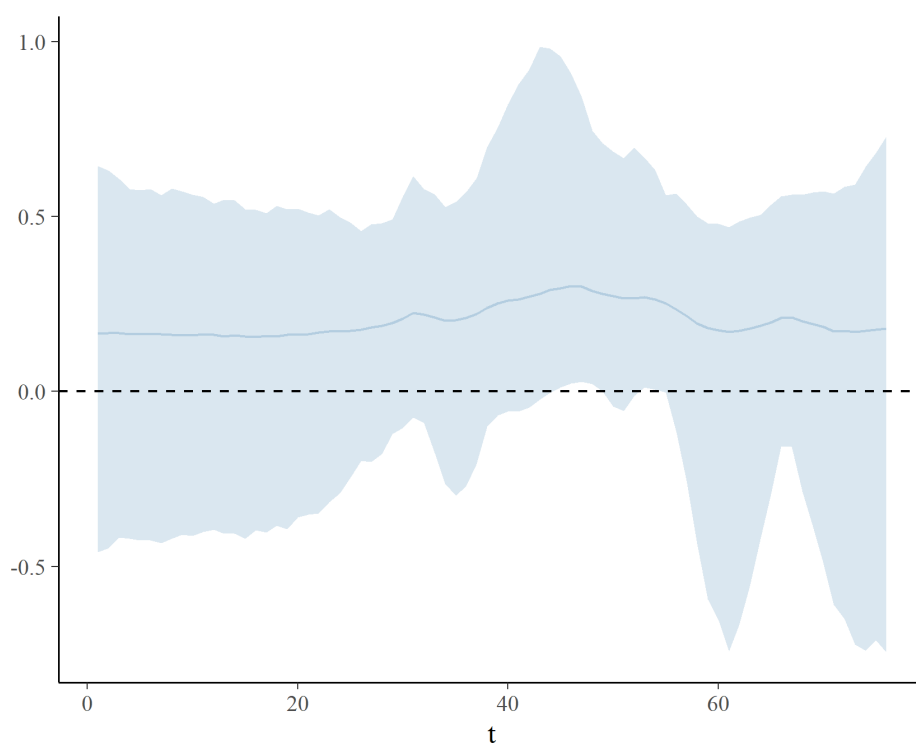
**Figura A.24** Resistência EC cefuroxima e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



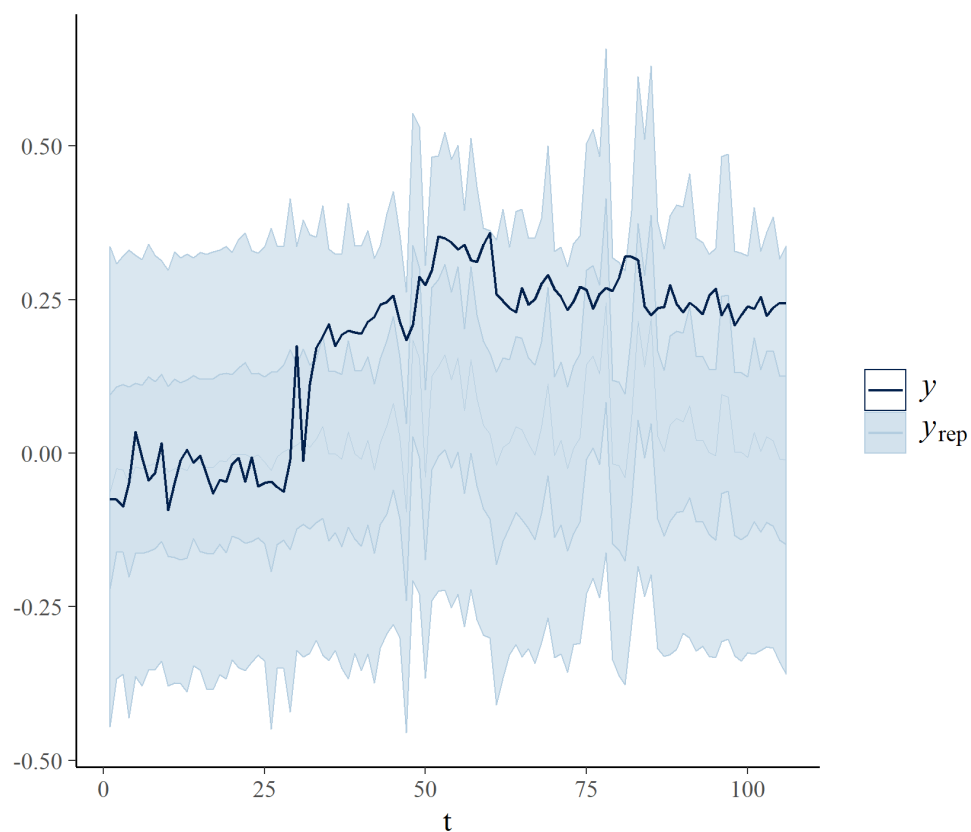
**Figura A.25** Resistência EC cefuroxima e venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



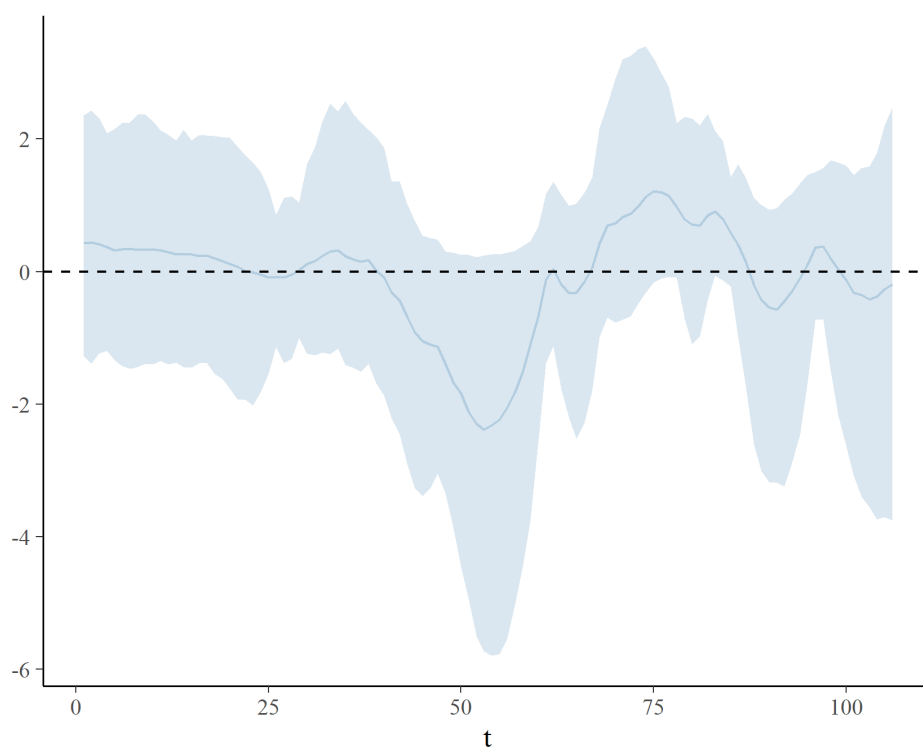
**Figura A.26** Resistência EC cefuroxima e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



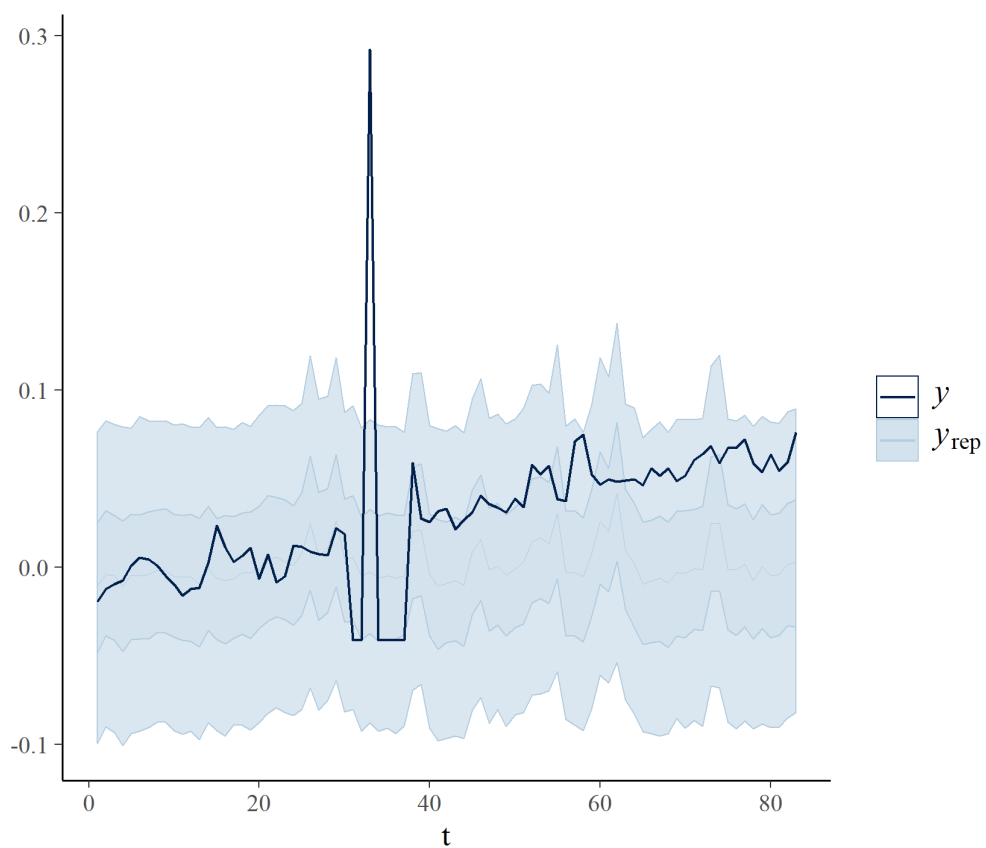
**Figura A.27** Resistência EC cefuroxima e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



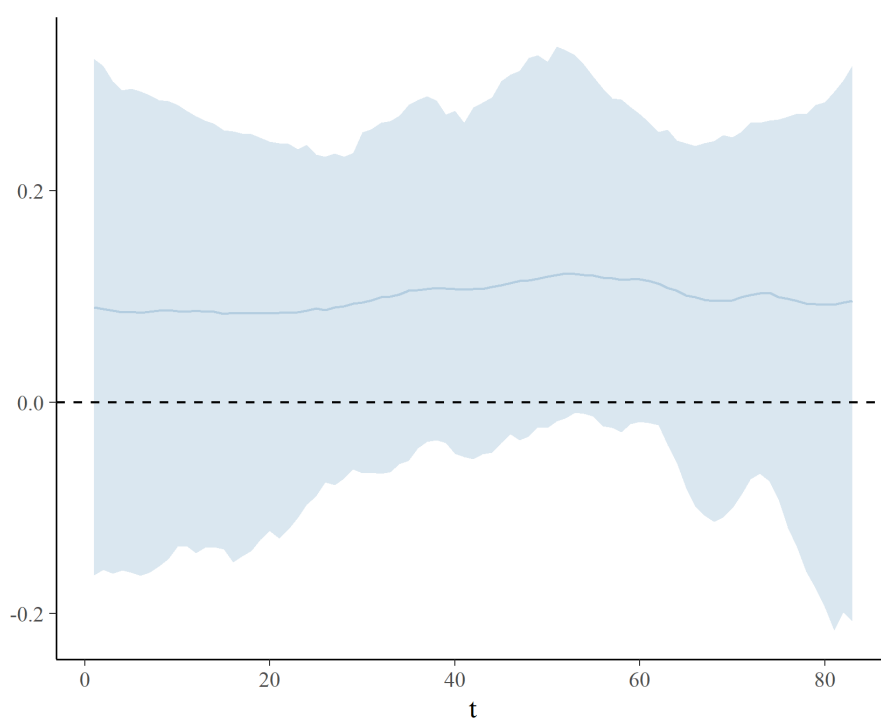
**Figura A.28** Resistência EC cefalotina e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



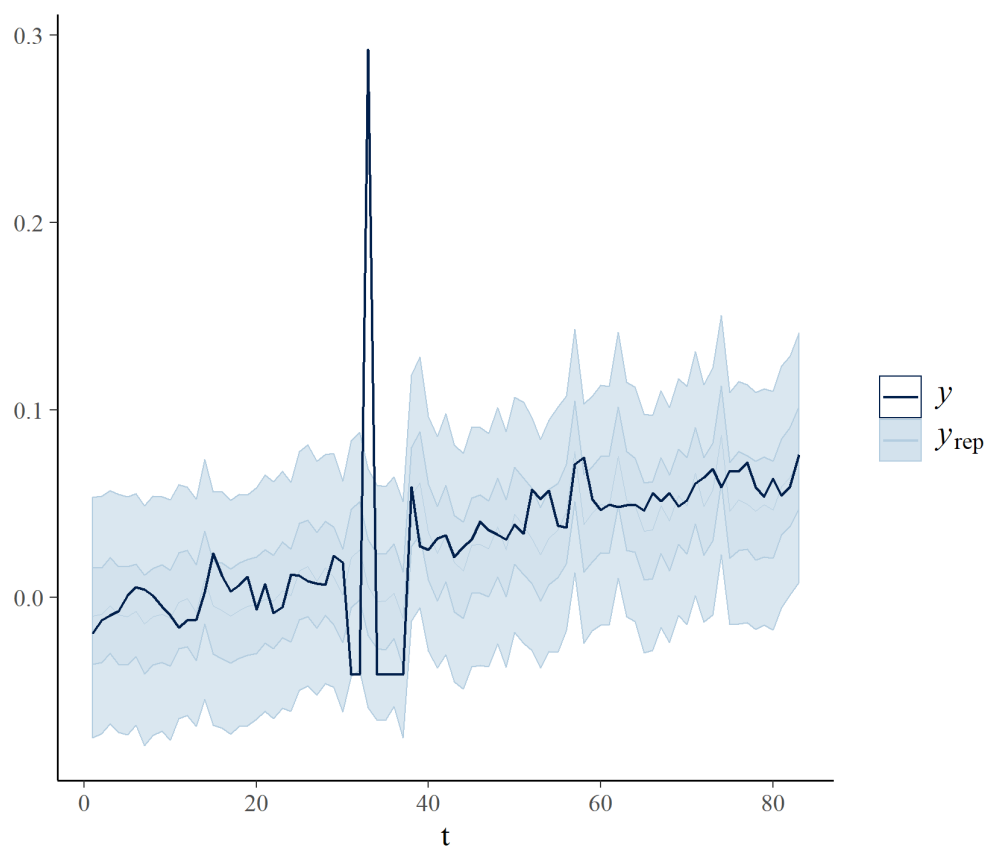
**Figura A.29** Resistência EC cefalotina e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



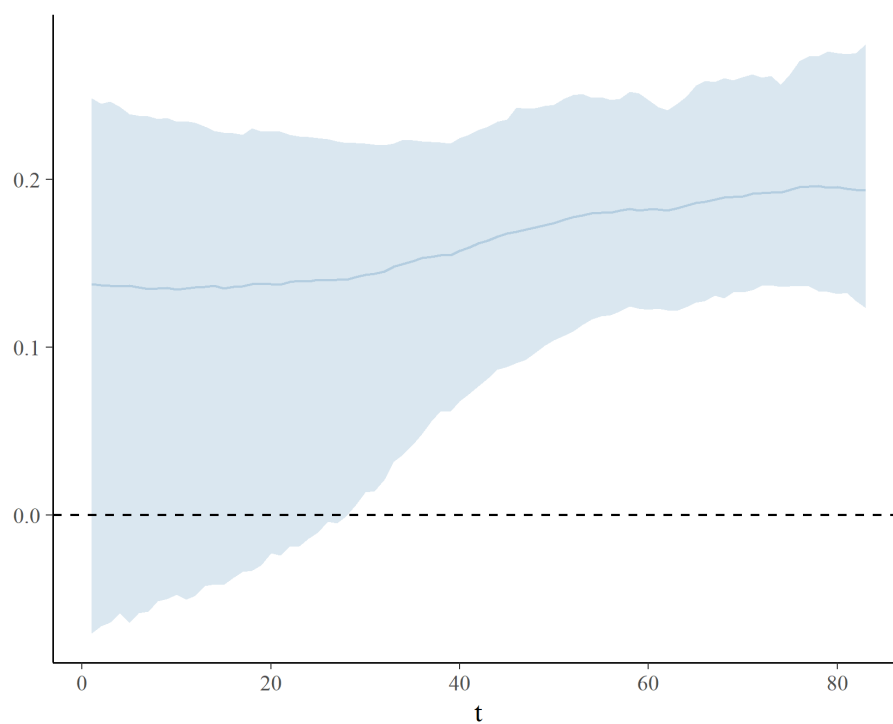
**Figura A.30** Resistência EC ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



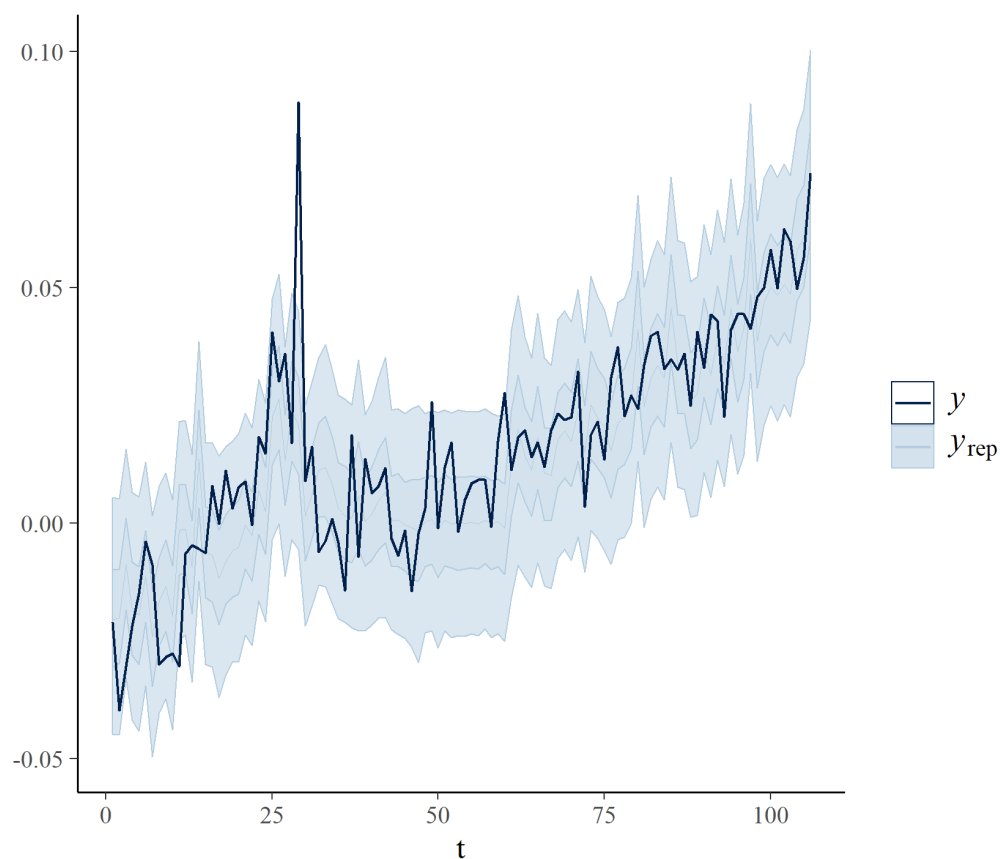
**Figura A.31** Resistência EC ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



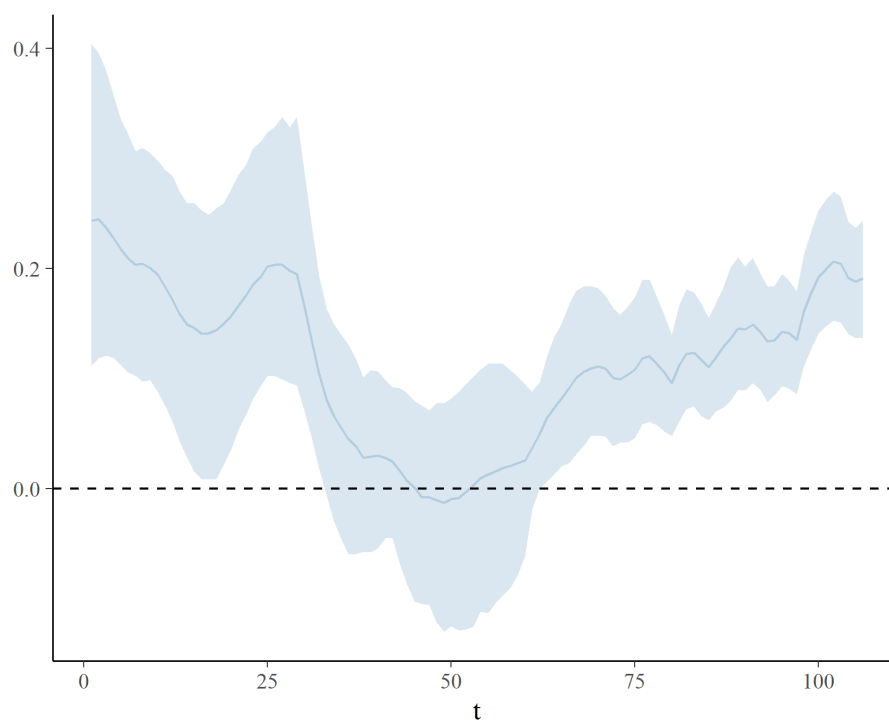
**Figura A.32** Resistência EC ceftriaxona e venda de ciprofloxacina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



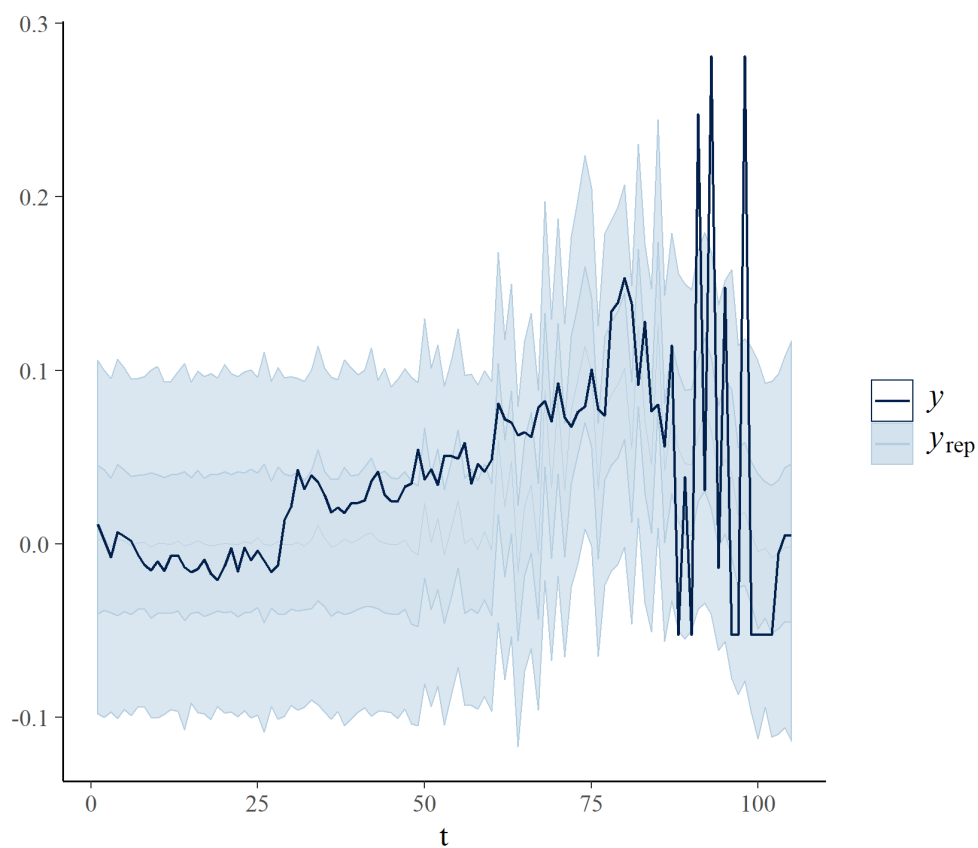
**Figura A.33** Resistência EC ceftriaxona e venda de ciprofloxacina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



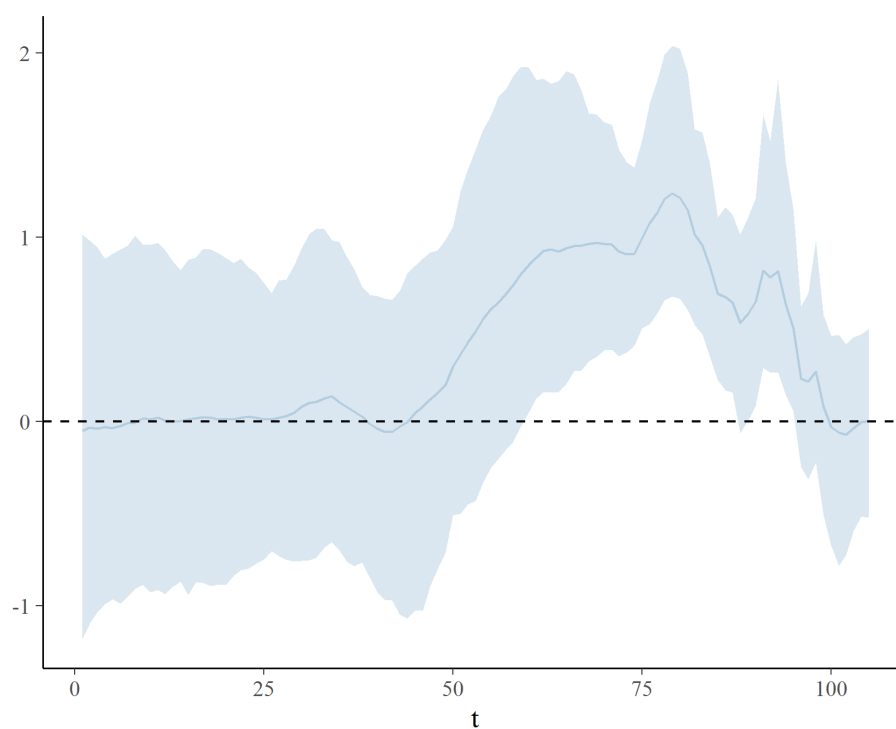
**Figura A.34** Resistência EC ciprofloxacina e venda de ciprofloxacina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



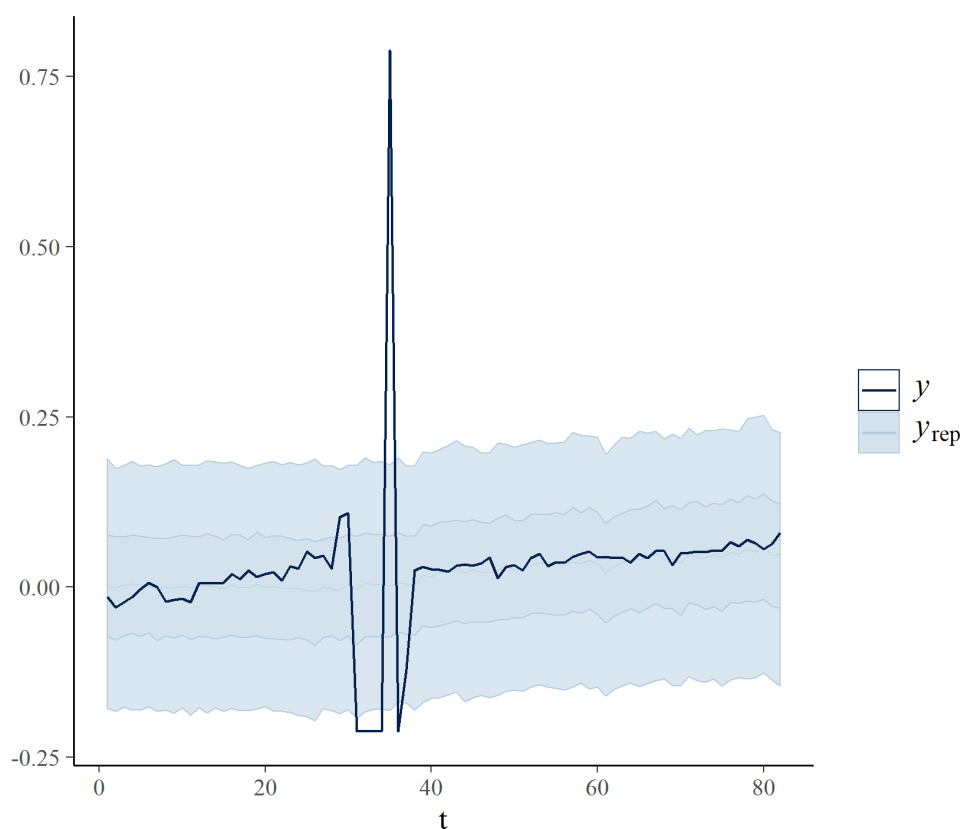
**Figura A.35** Resistência EC ciprofloxacina e venda de ciprofloxacina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



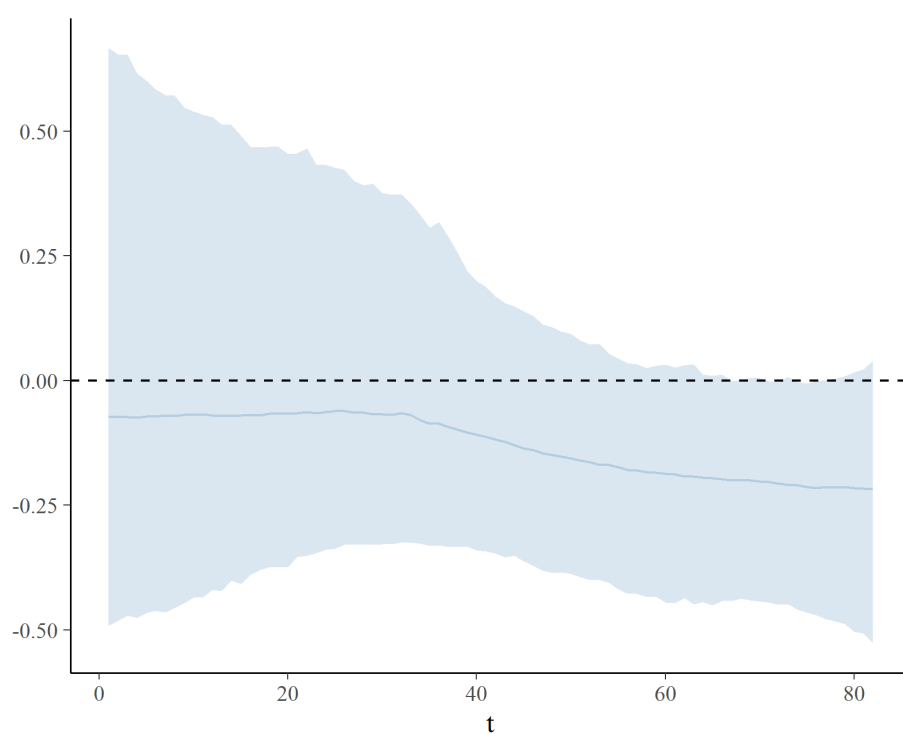
**Figura A.36** Resistência EC nitrofurantoína e venda de nitrofurantoína: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



**Figura A.37** Resistência EC nitrofurantoína e venda de nitrofurantoína: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

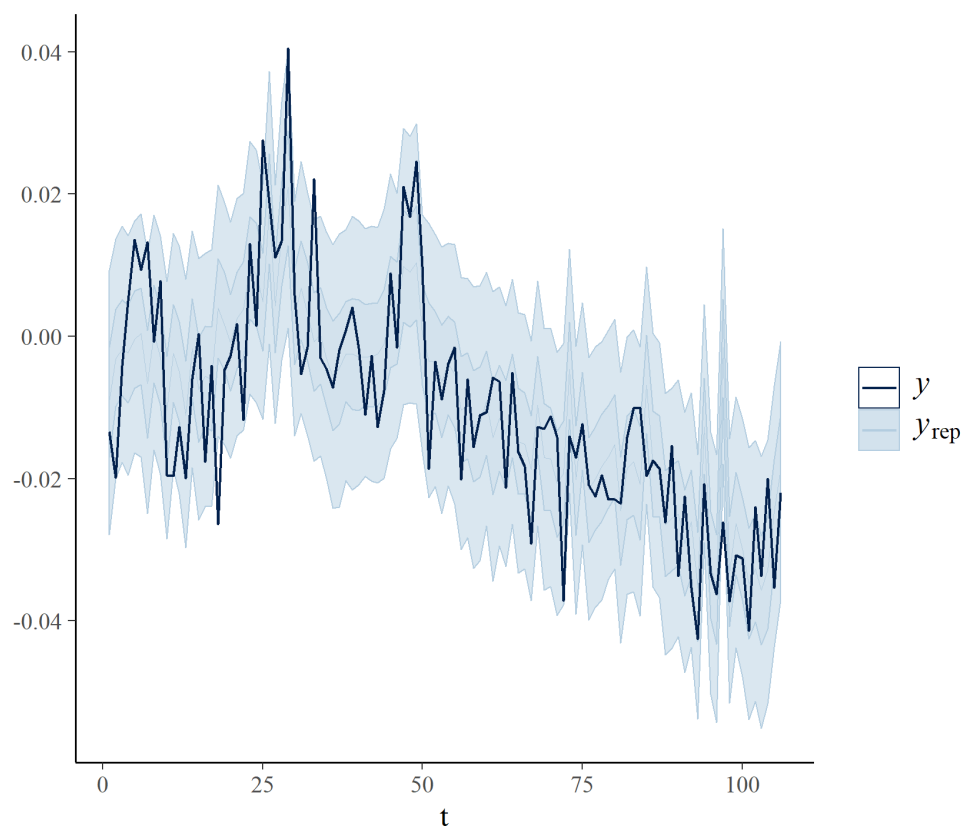


**Figura A.38** Resistência EC norfloxacina e venda de norfloxacina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

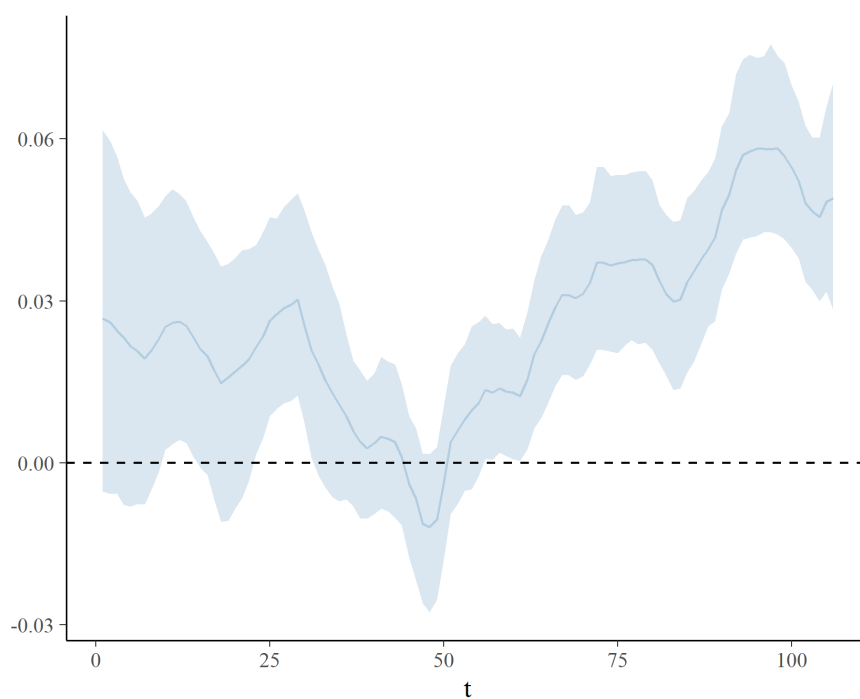


**Figura A.39** Resistência EC norfloxacina e venda de norfloxacina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

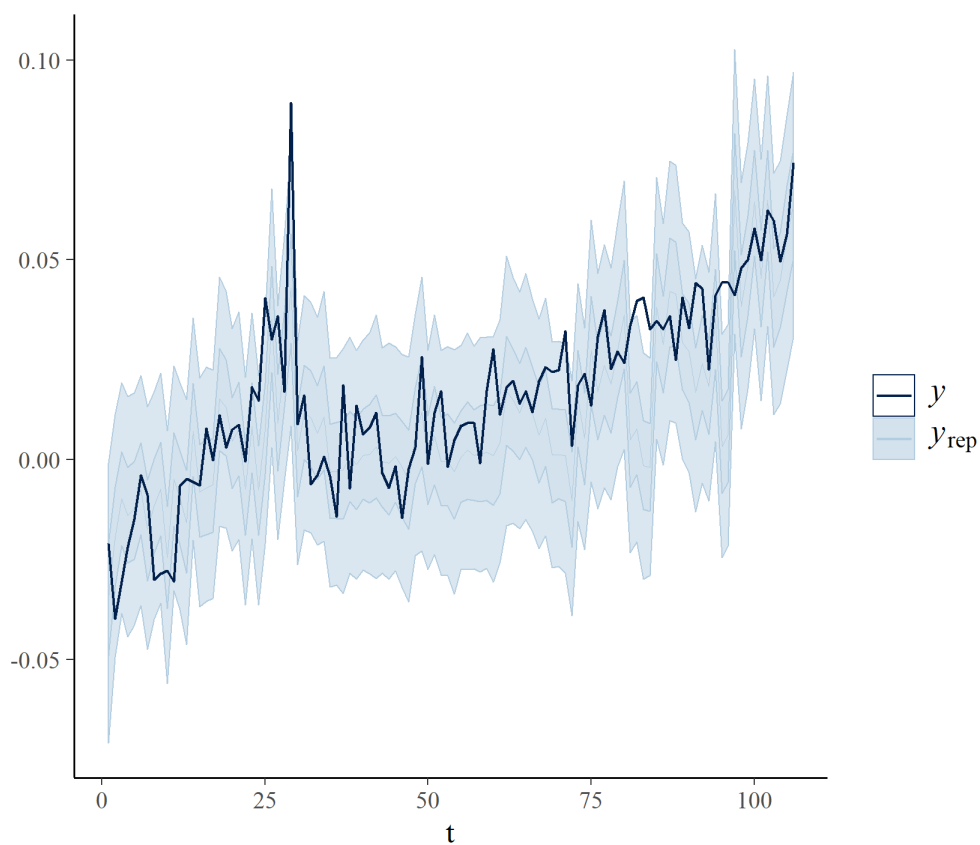




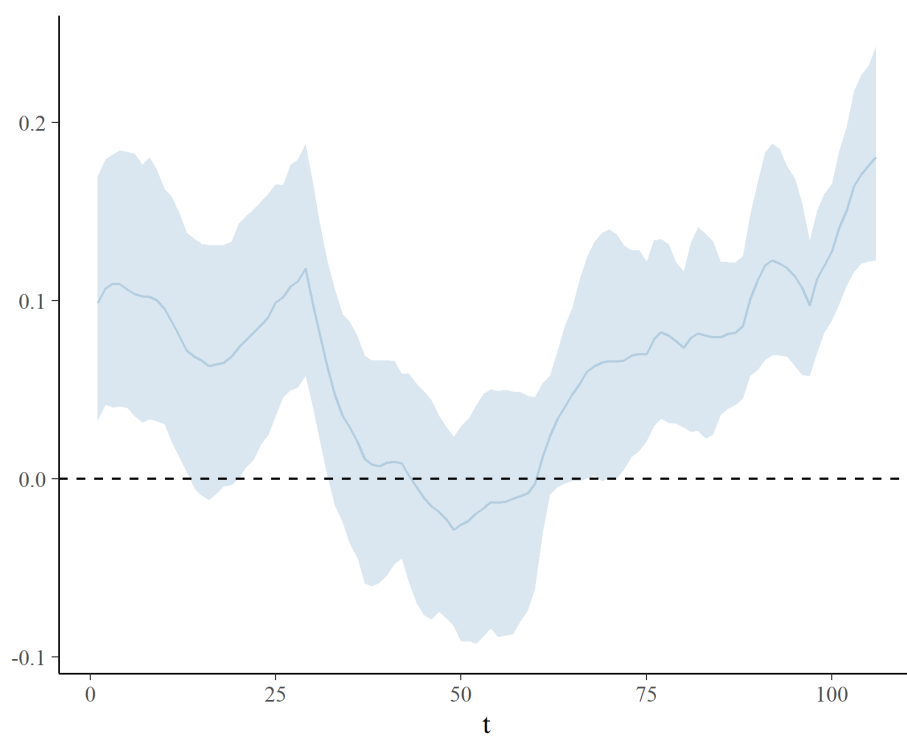
**Figura A.40** Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



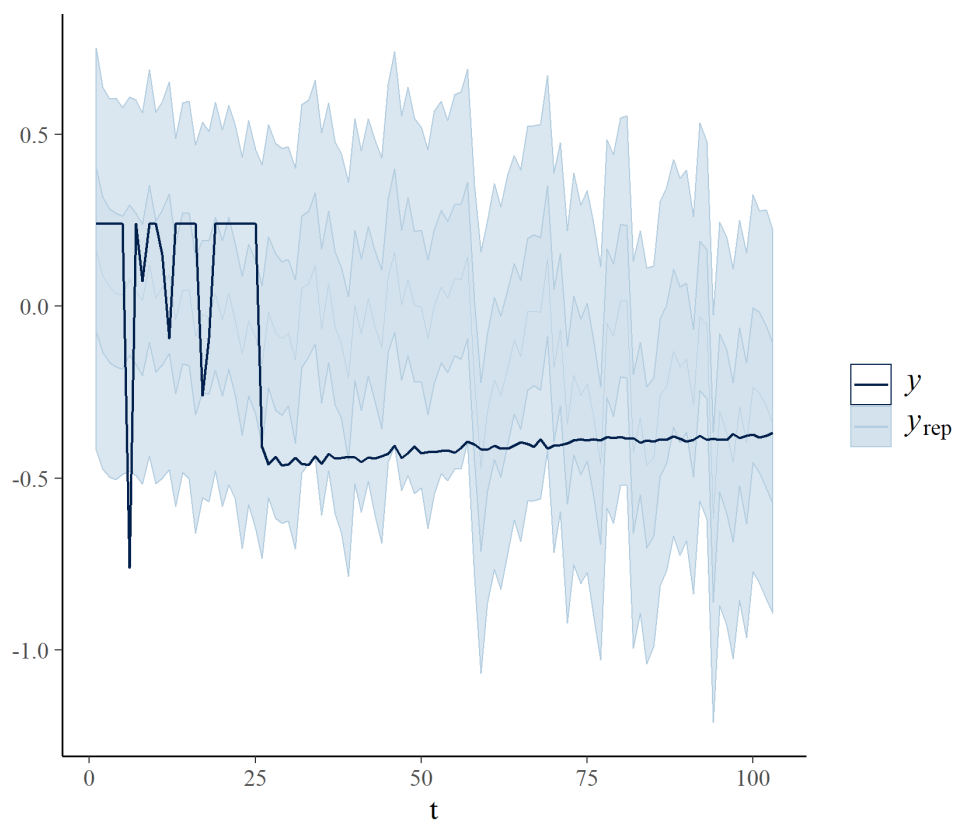
**Figura A.41** Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



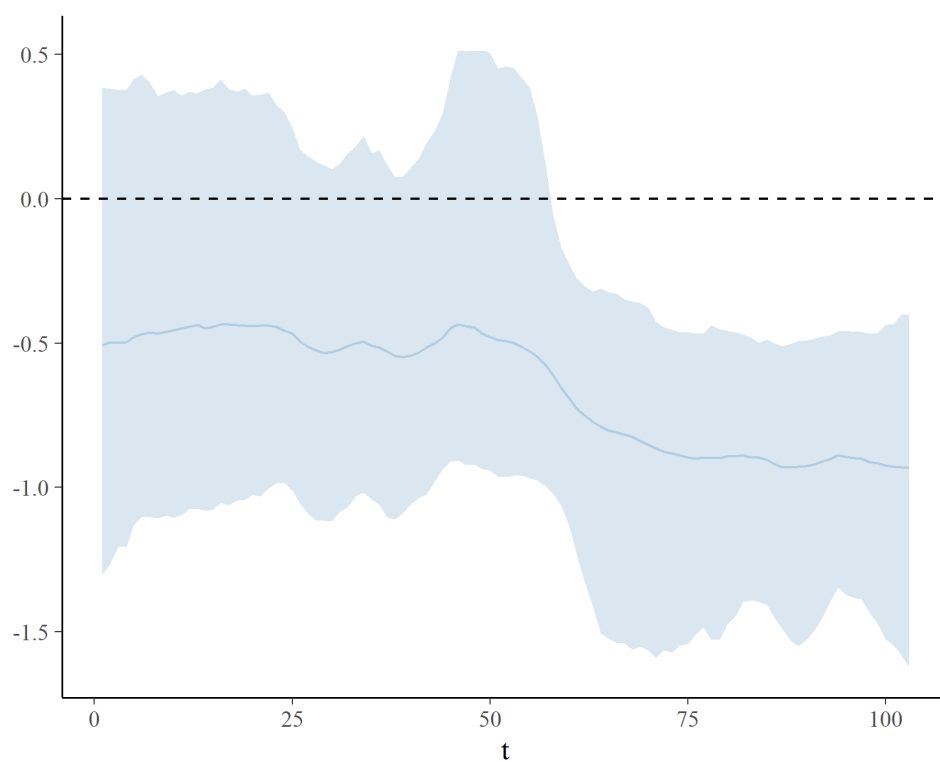
**Figura A.42** Resistência EC ciprofloxacina e venda de quinolonas: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



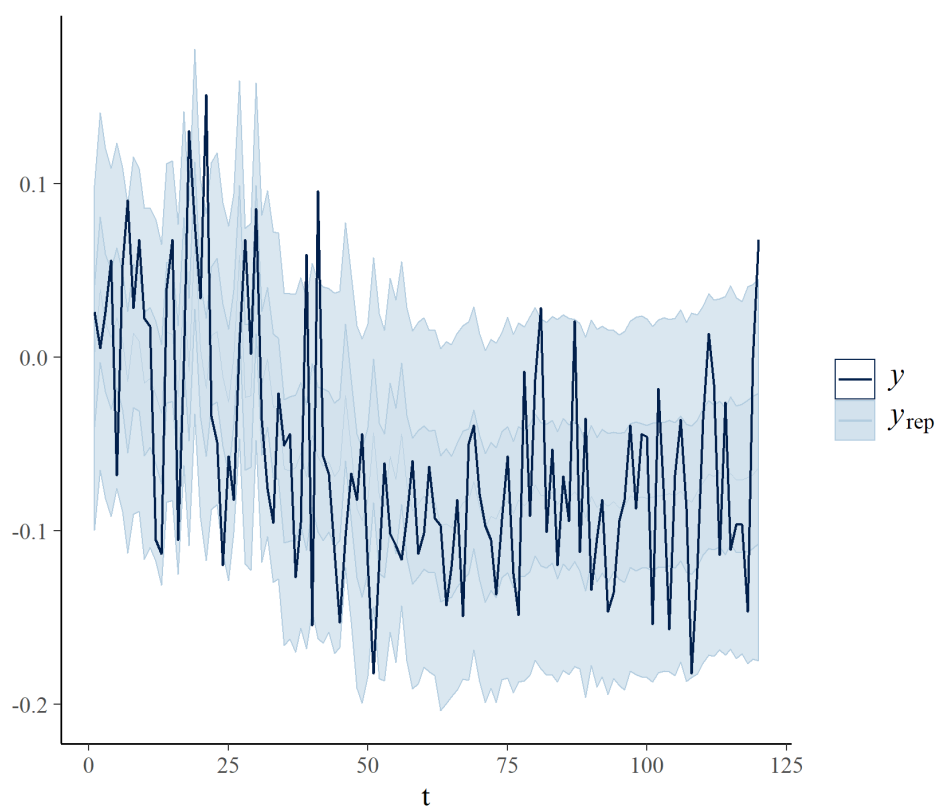
**Figura A.43** Resistência EC ciprofloxacina e venda de quinolonas: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



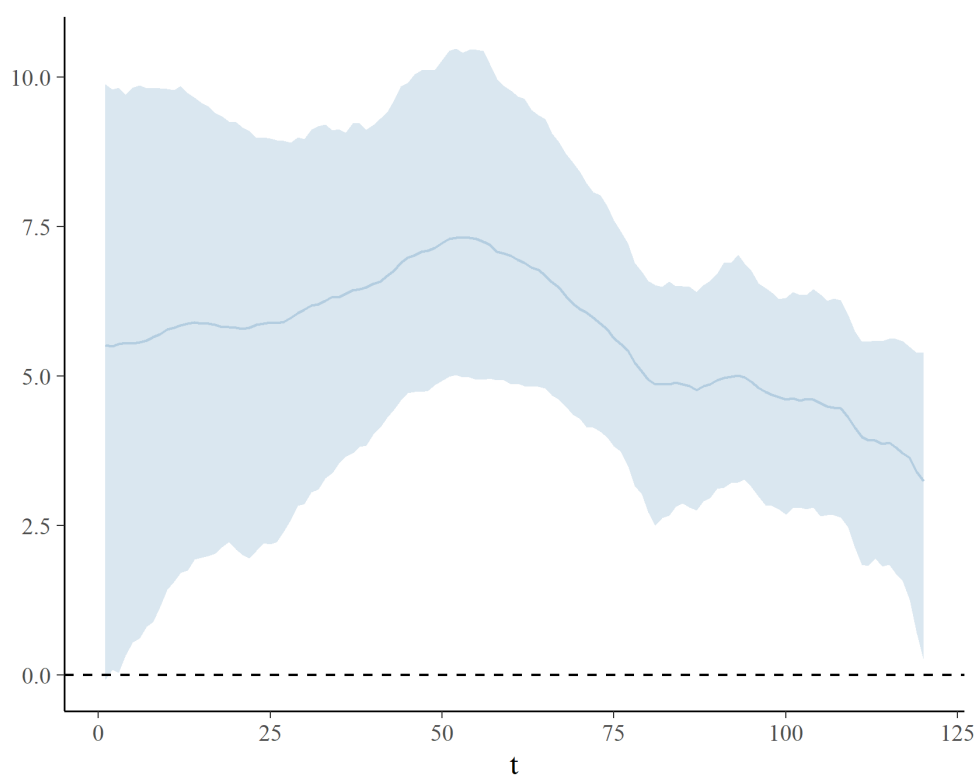
**Figura A.44** Resistência EC ácido nalidíxico e venda de quinolonas: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



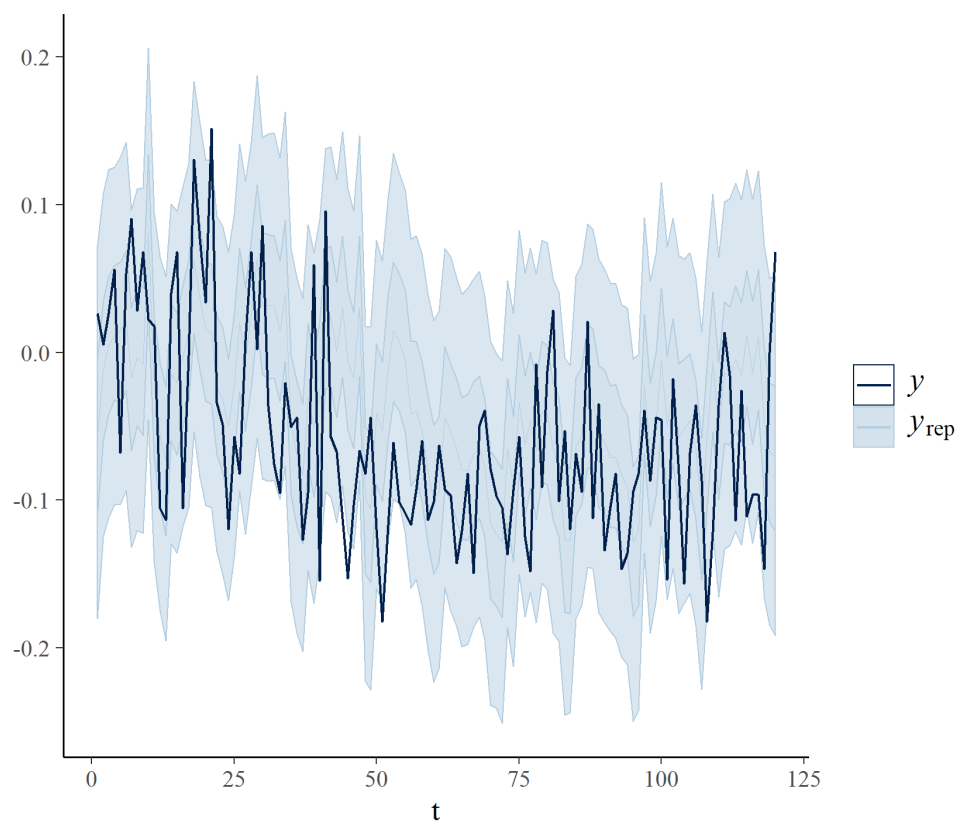
**Figura A.45** Resistência EC ácido nalidíxico e venda de quinolonas: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



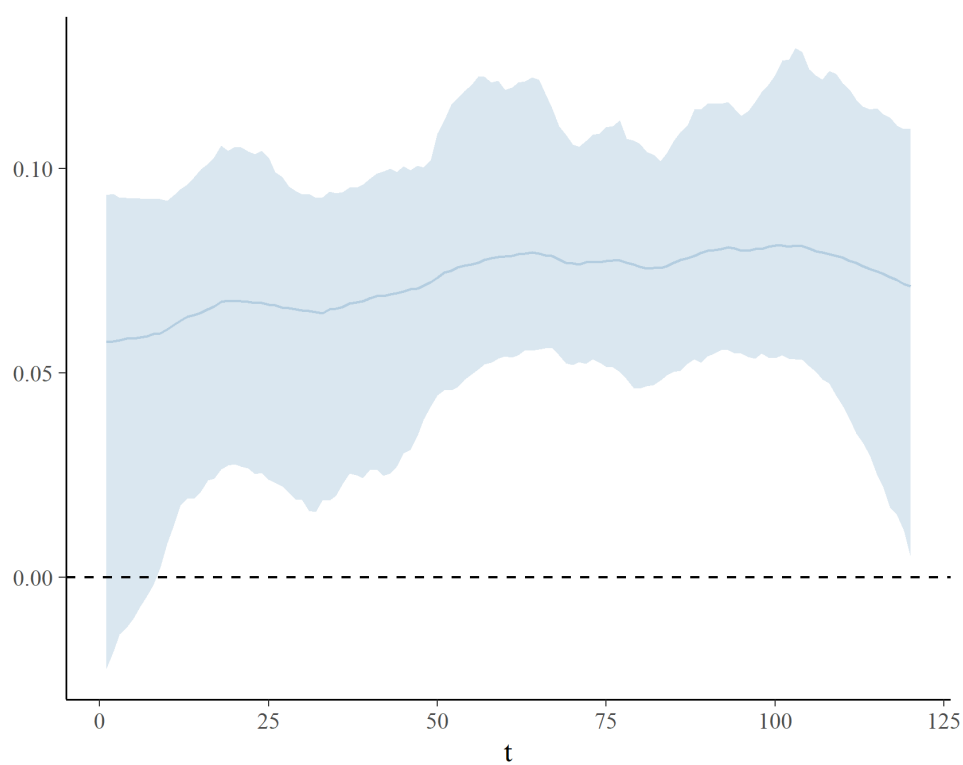
**Figura A.46** Resistência SP penicilina e venda de penicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



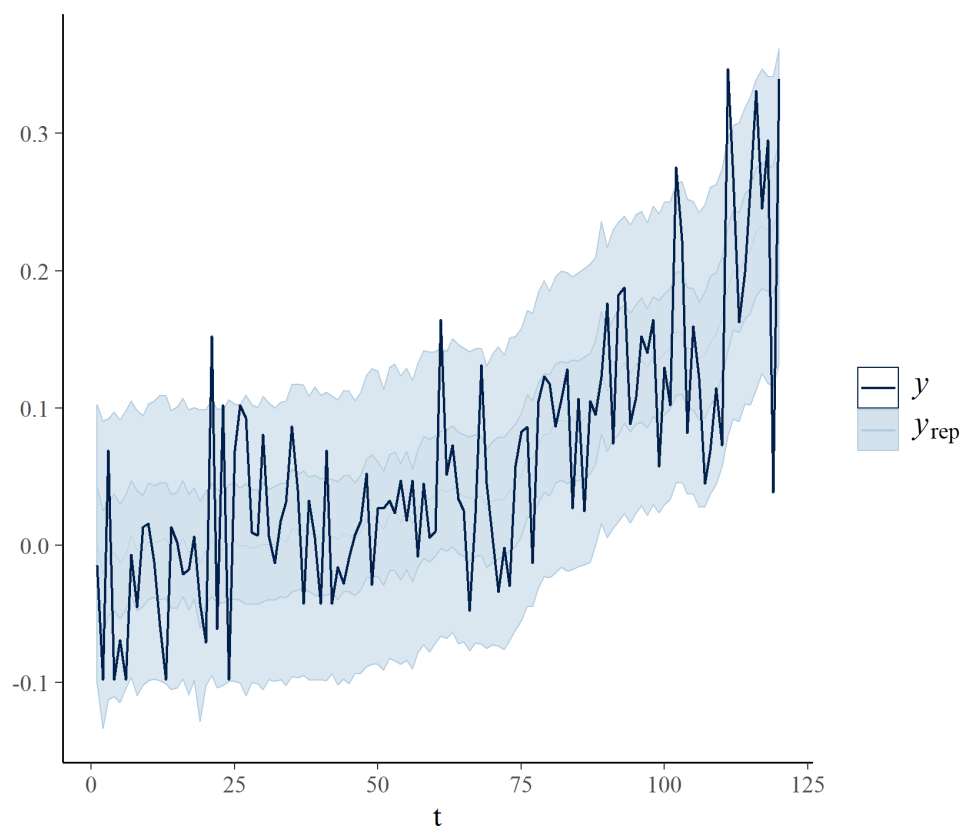
**Figura A.47** Resistência SP penicilina e venda de penicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



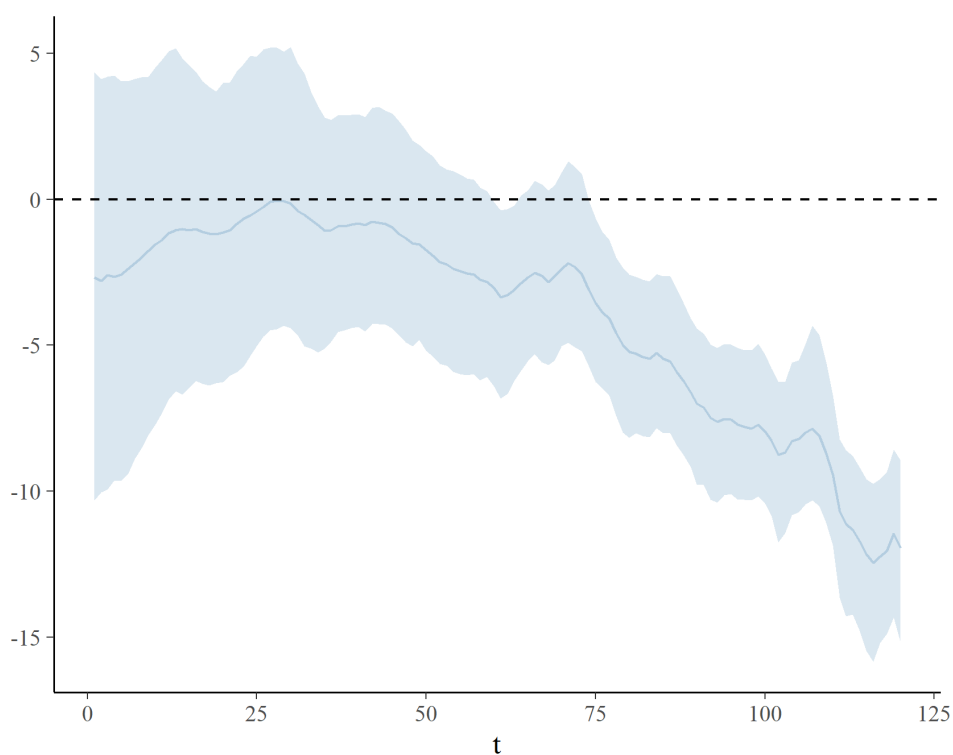
**Figura A.48** Resistência SP penicilina e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



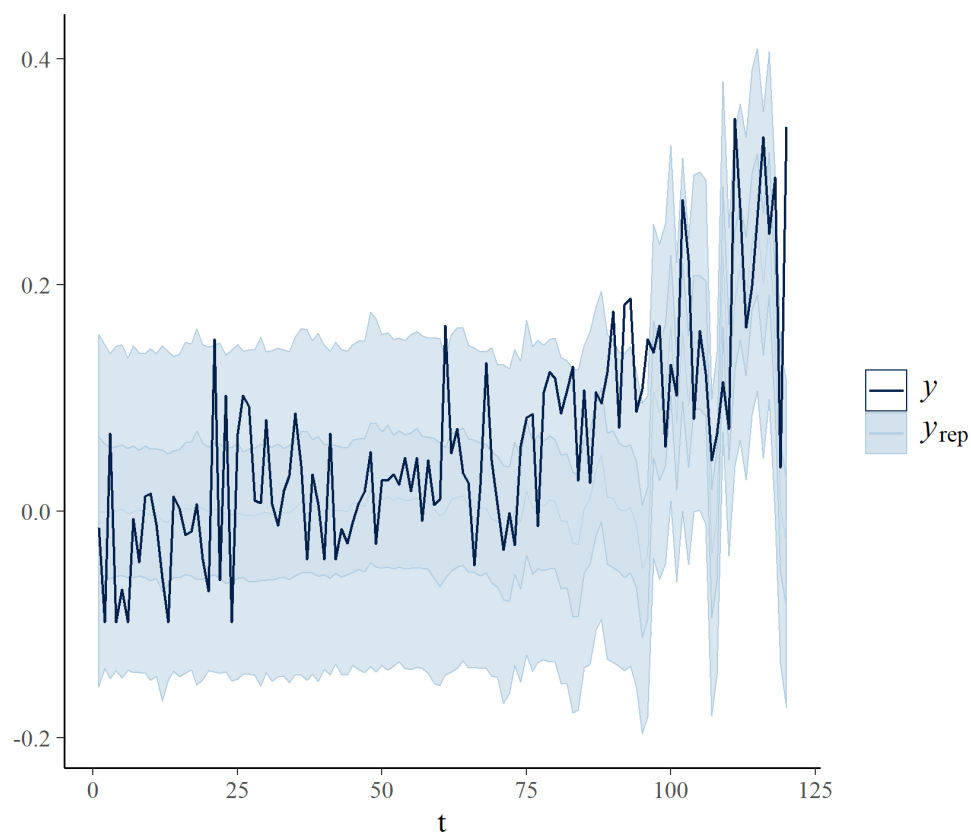
**Figura A.49** Resistência SP penicilina e venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



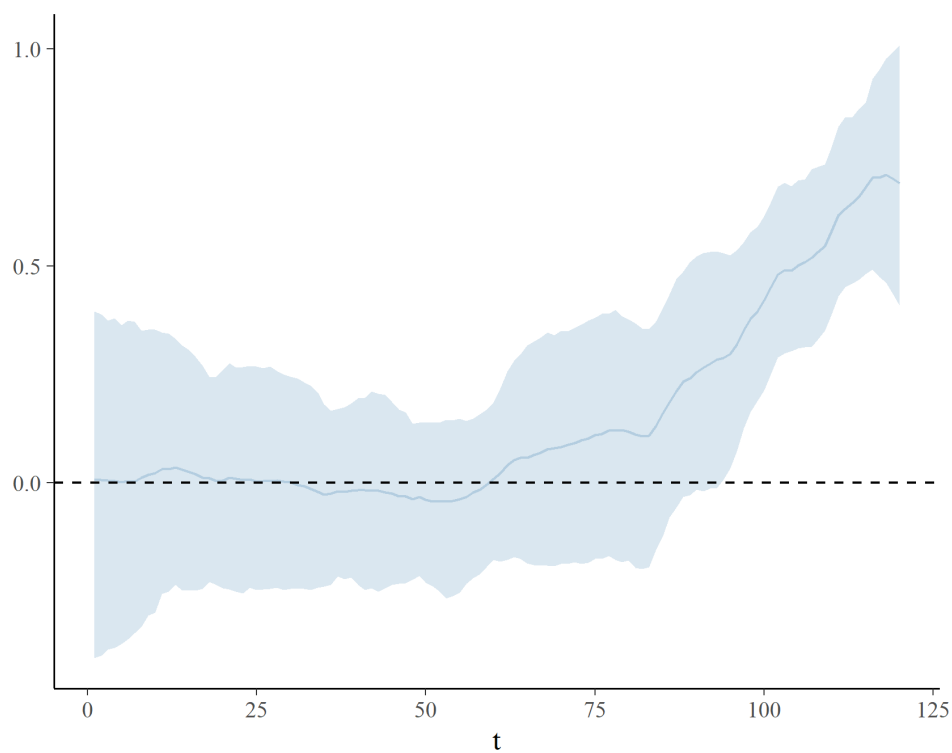
**Figura A.50** Resistência SP eritromicina e venda de penicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



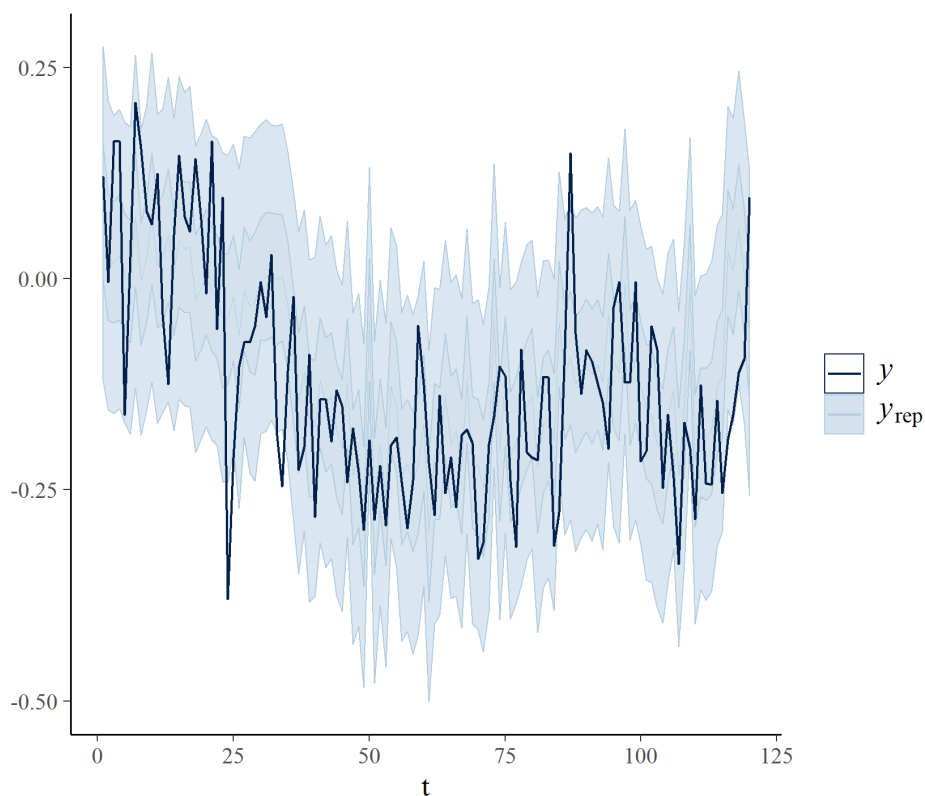
**Figura A.51** Resistência SP eritromicina e venda de penicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



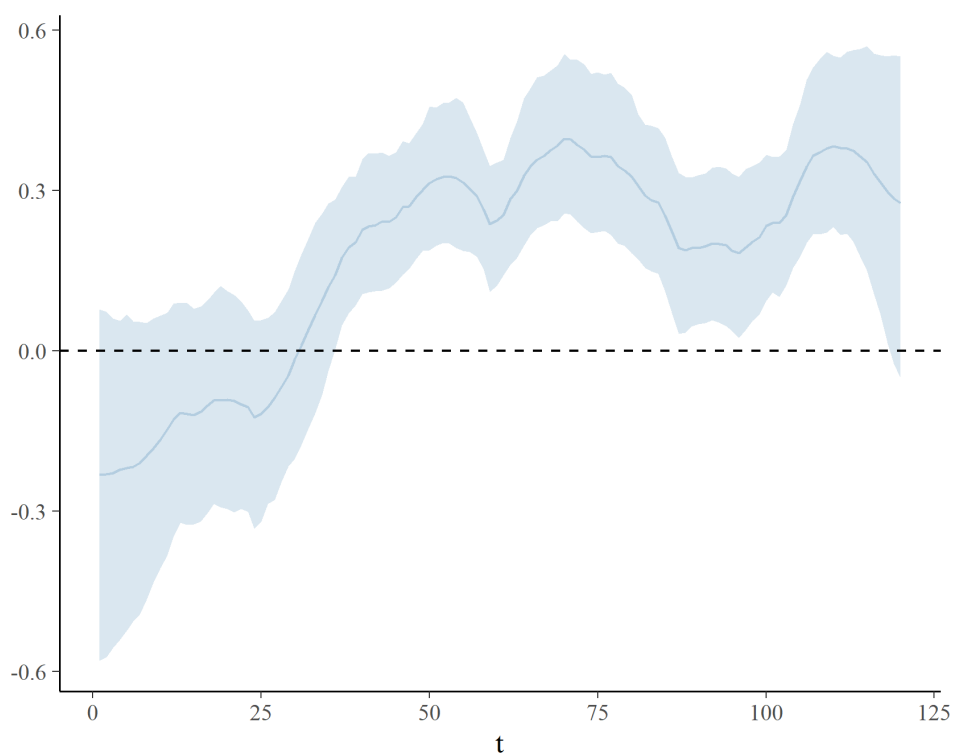
**Figura A.52** Resistência SP eritromicina e venda de azitromicina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



**Figura A.53** Resistência SP eritromicina e venda de azitromicina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

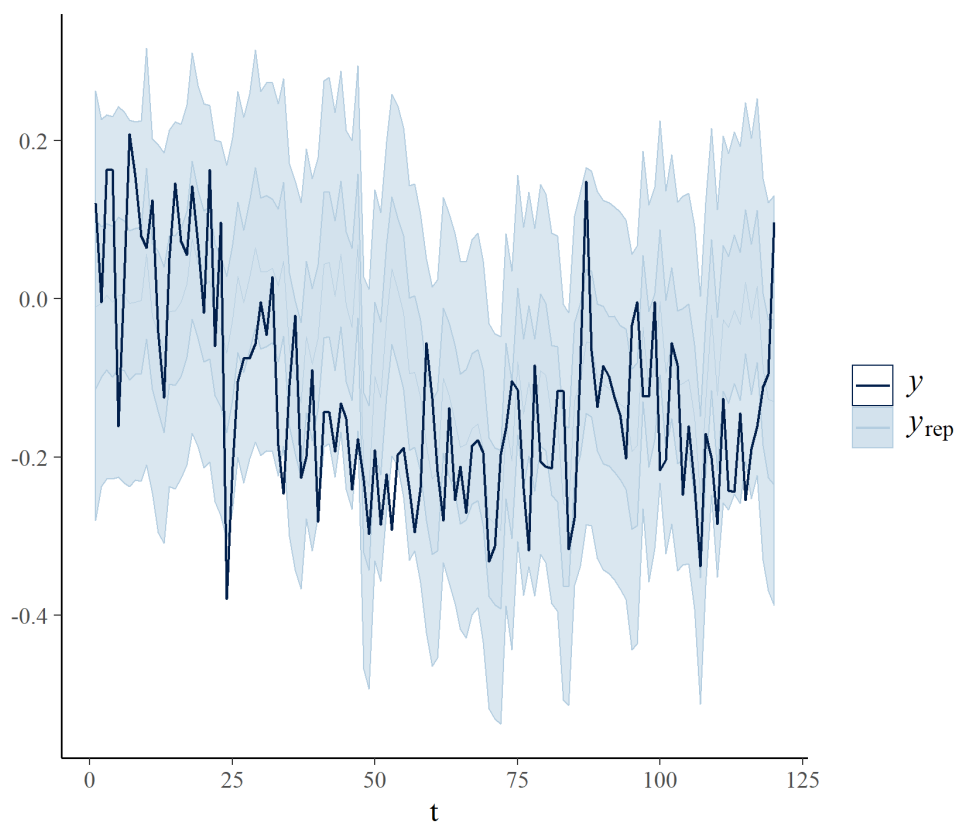


**Figura A.54** Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

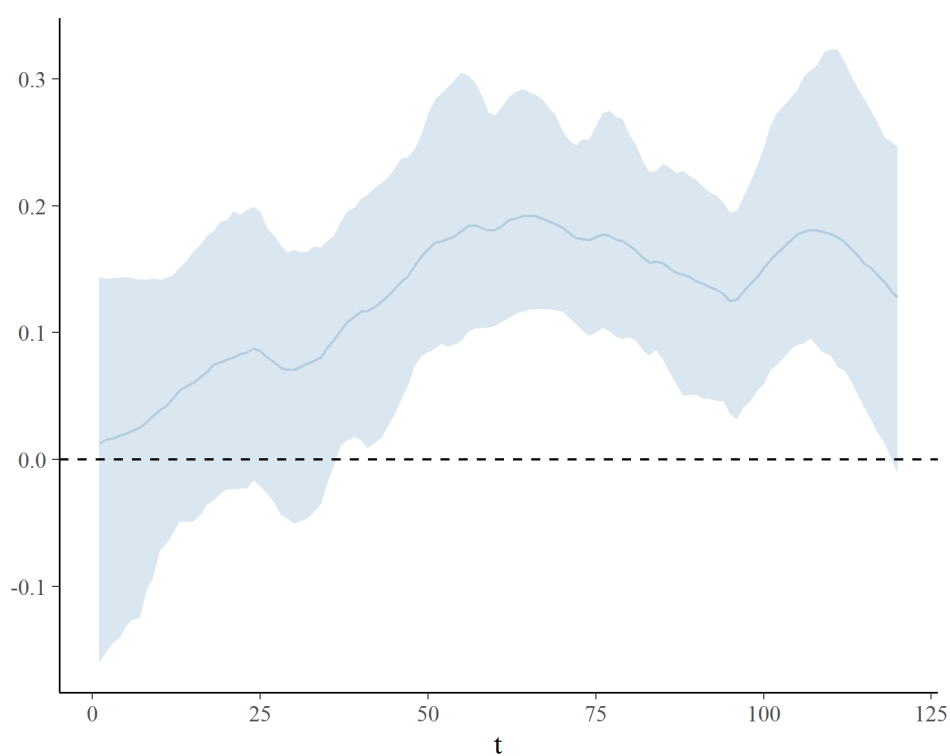


**Figura A.55** Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

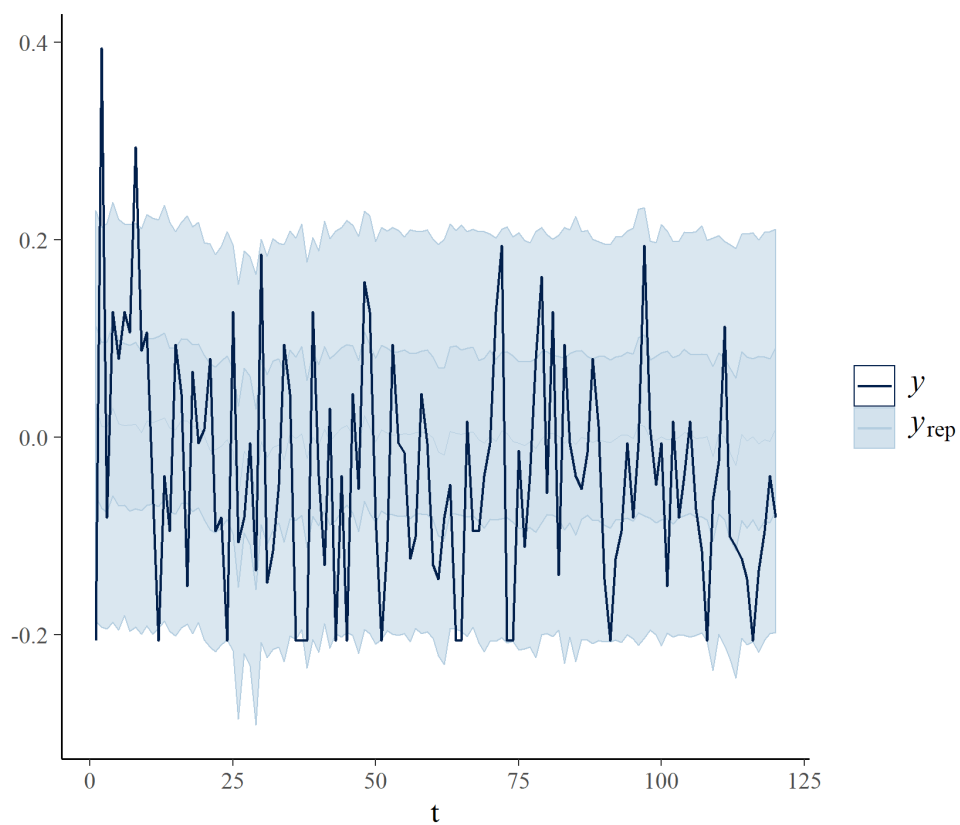




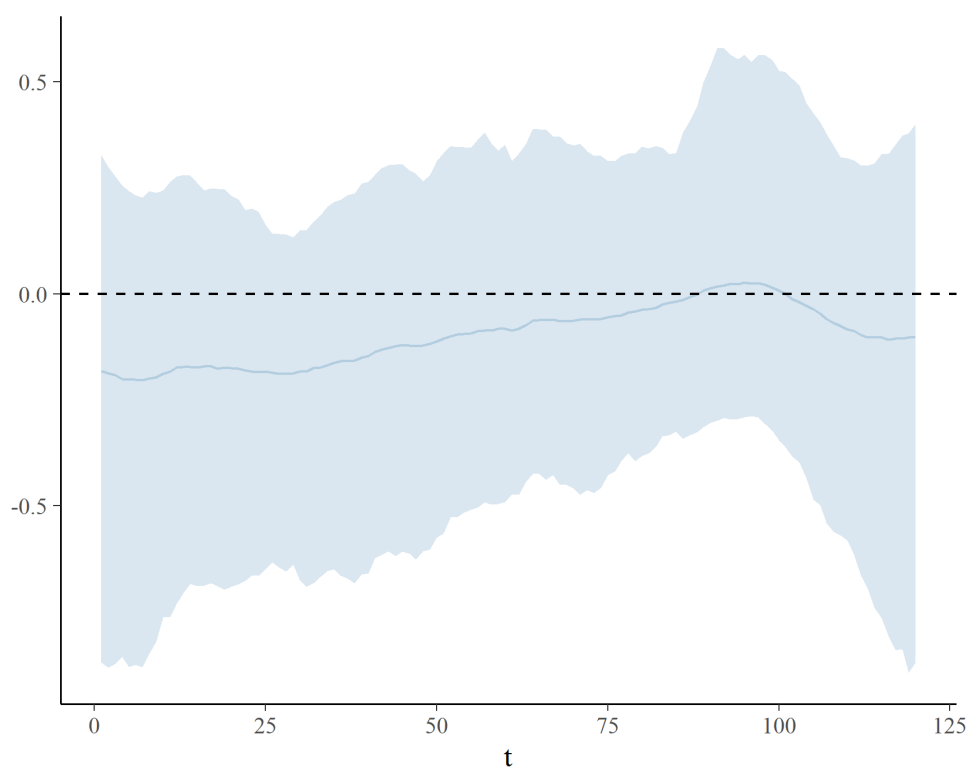
**Figura A.56** Resistência SP sulfametoxazol/trimetoprim e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



**Figura A.57** Resistência SP sulfametoxazol/trimetoprim e venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%



**Figura A.58** Resistência SP ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva



**Figura A.59** Resistência SP ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

## APÊNDICE B

### TABELAS

**Tabela B.1** Proporção de resistência antes e depois da RDC44 para *S. pneumoniae*

	Tamanho da amostra	Resistentes (%)
<b>Antes da RDC 44</b>	176	4 (1,1%)
<b>Depois da RDC 44</b>	240	7 (2,1%)

**Tabela B.2** Proporção de resistência antes e depois da RDC44 para *H. influenzae*

	Tamanho da amostra	Resistentes (%)
<b>Antes da RDC 44</b>	380	29 (15,8%)
<b>Depois da RDC 44</b>	426	39 (16,8%)