

**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 Fossaluzza

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

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

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, nitrofurantoina, 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;
- Resistencia 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)

Analizando 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:

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

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;

β_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 σ_y^2 , σ_{rw}^2 , respectivamente, considerando as priores:

$$\begin{aligned}\sigma_y^2 &\sim N_{truncada}(0, 100) \\ \sigma_{rw}^2 &\sim N_{truncada}(0, 100)\end{aligned}$$

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, β_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 β_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 significante, 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 diminuisse.

- 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 norfloxacina 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

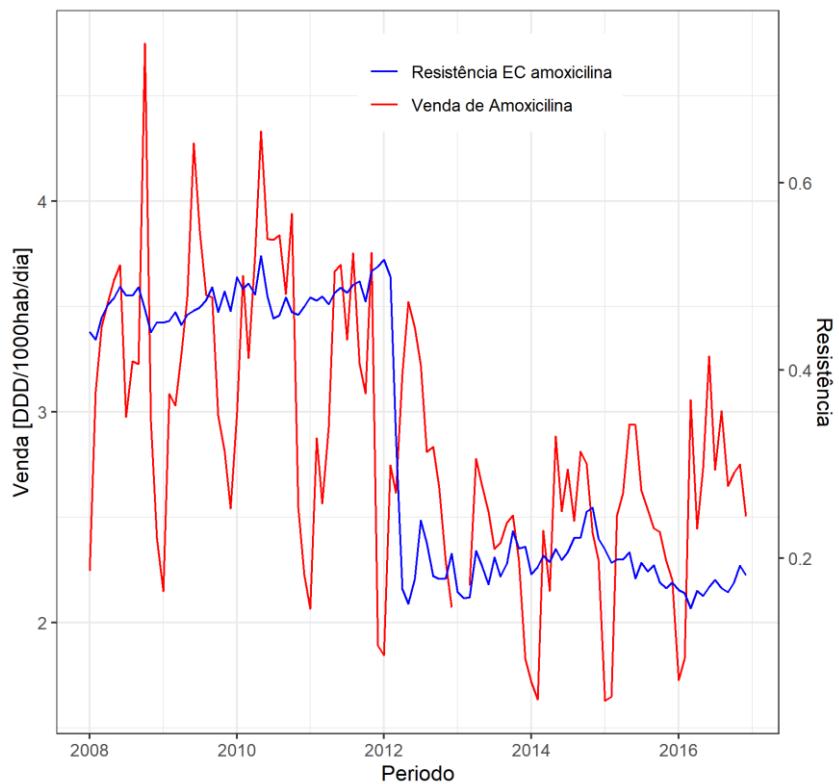


Figura A.1 Resistência EC amoxicilina e venda de amoxicilina

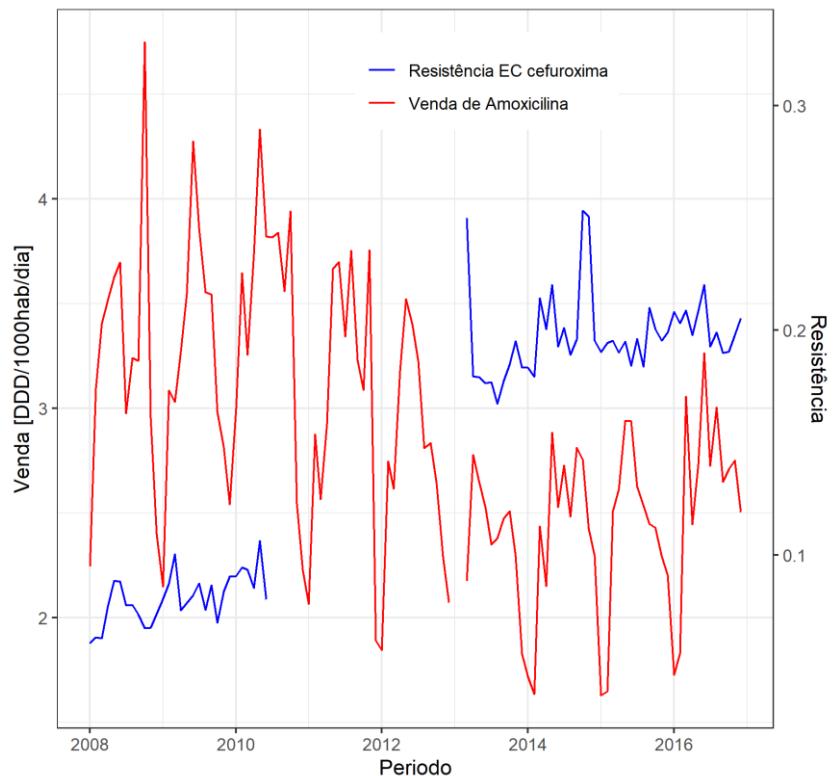


Figura A.2 Resistência EC cefuroxima e venda de amoxicilina

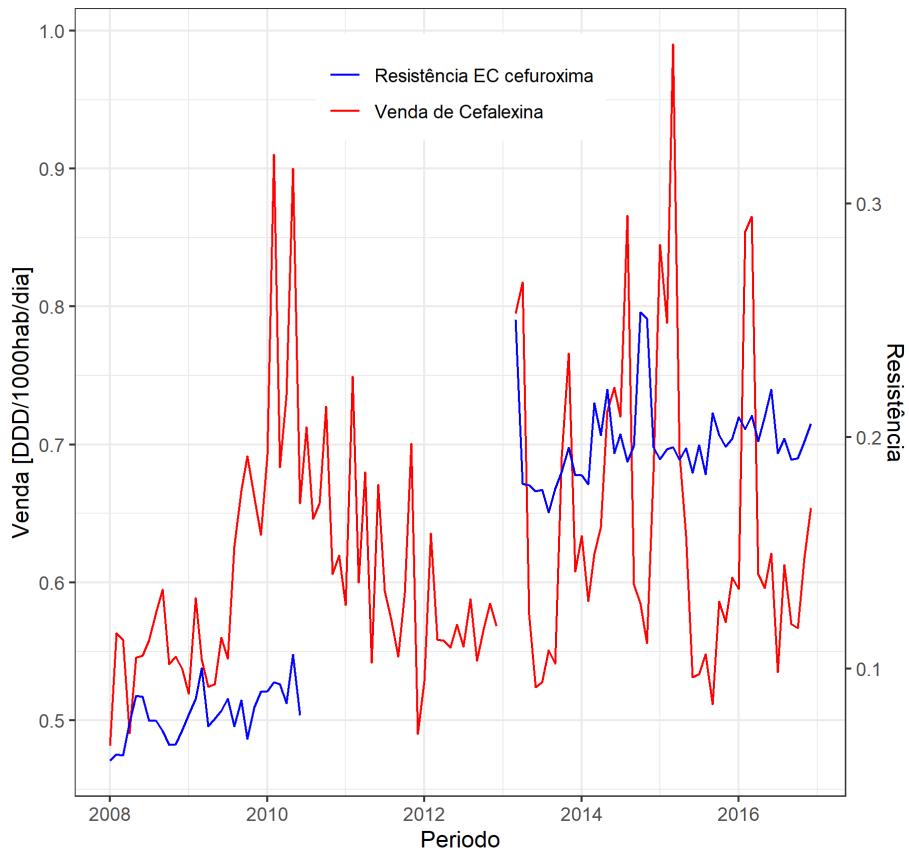


Figura A.3 Resistência EC cefuroxima e venda de cefalexina

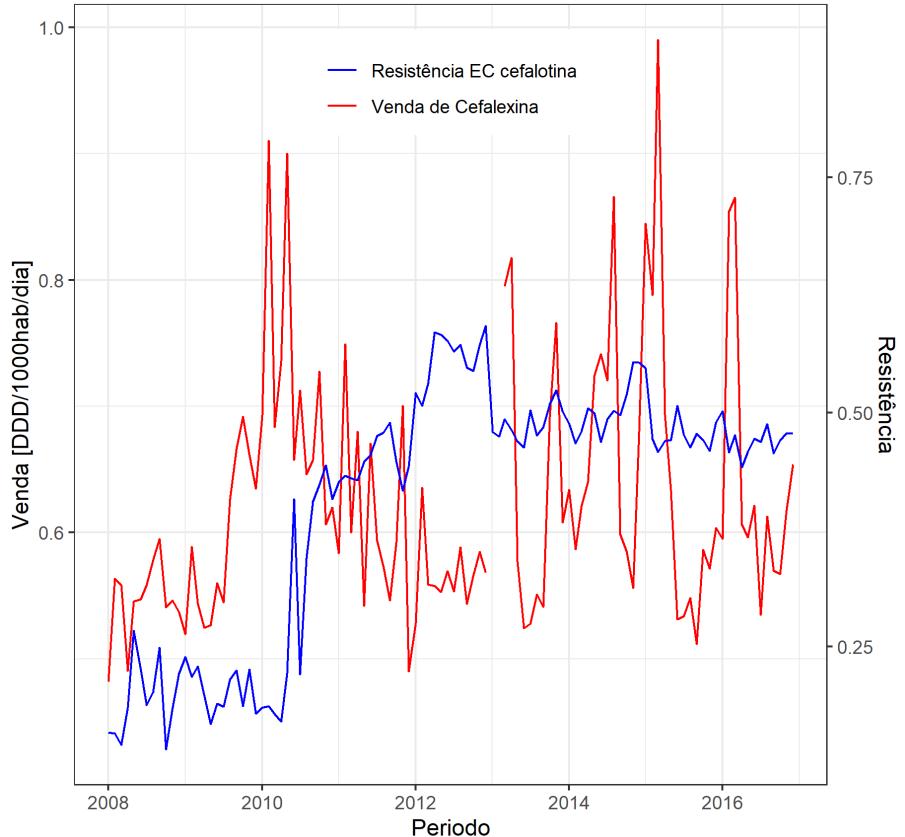


Figura A.4 Resistência EC cefalotina e venda de cefalexina

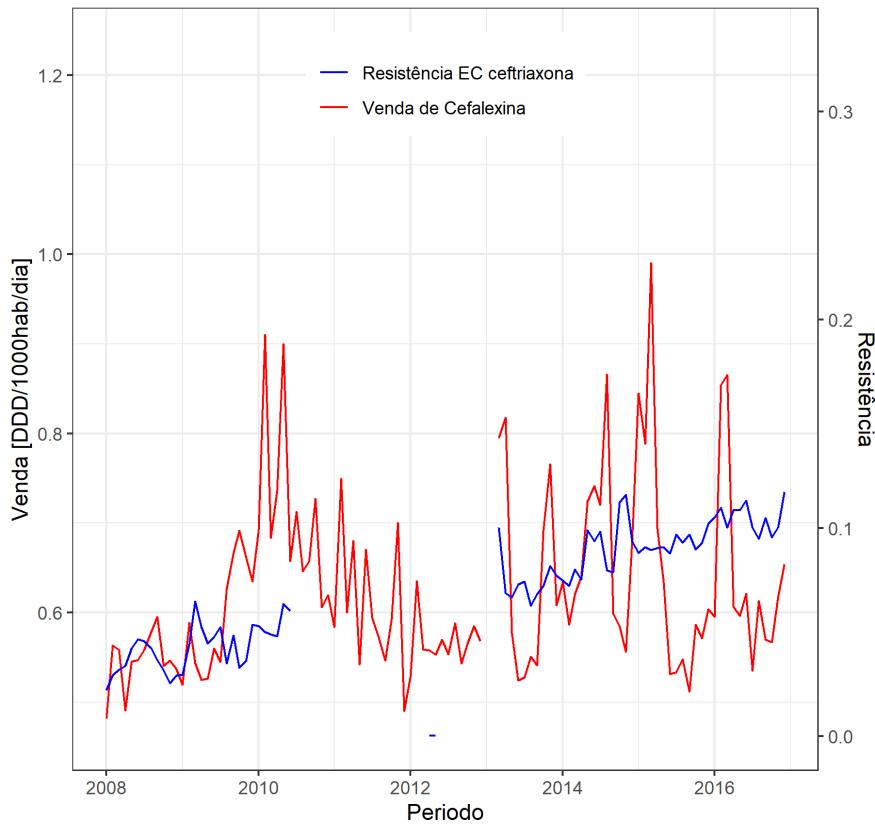


Figura A.5 Resistência EC ceftriaxona e venda de cefalexina

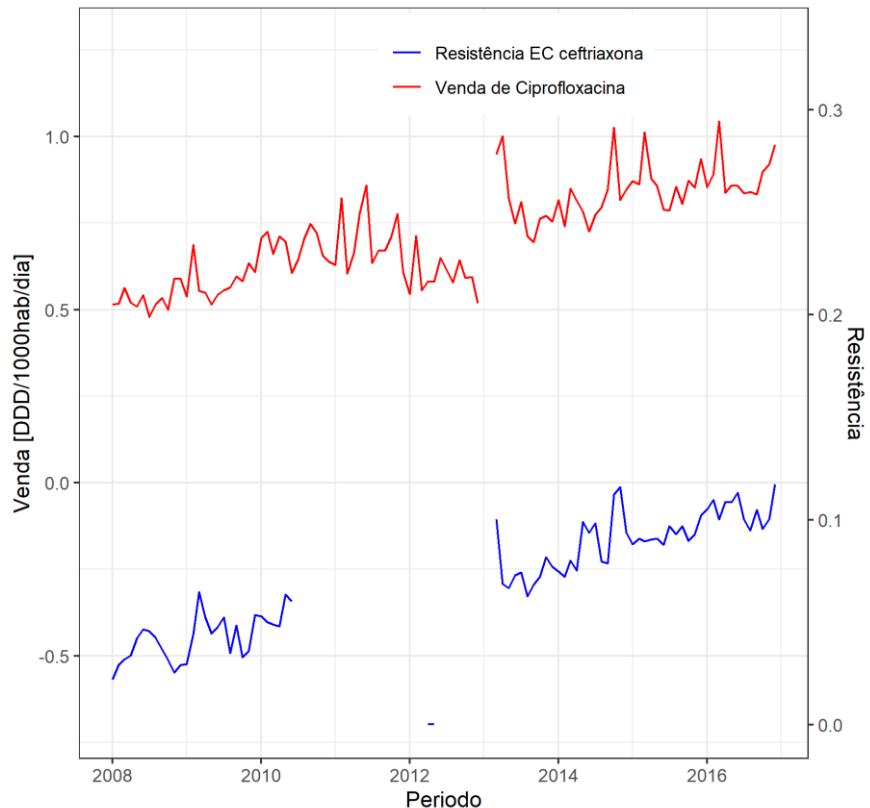


Figura A.6 Resistência EC ceftriaxona e venda de ciprofloxacino

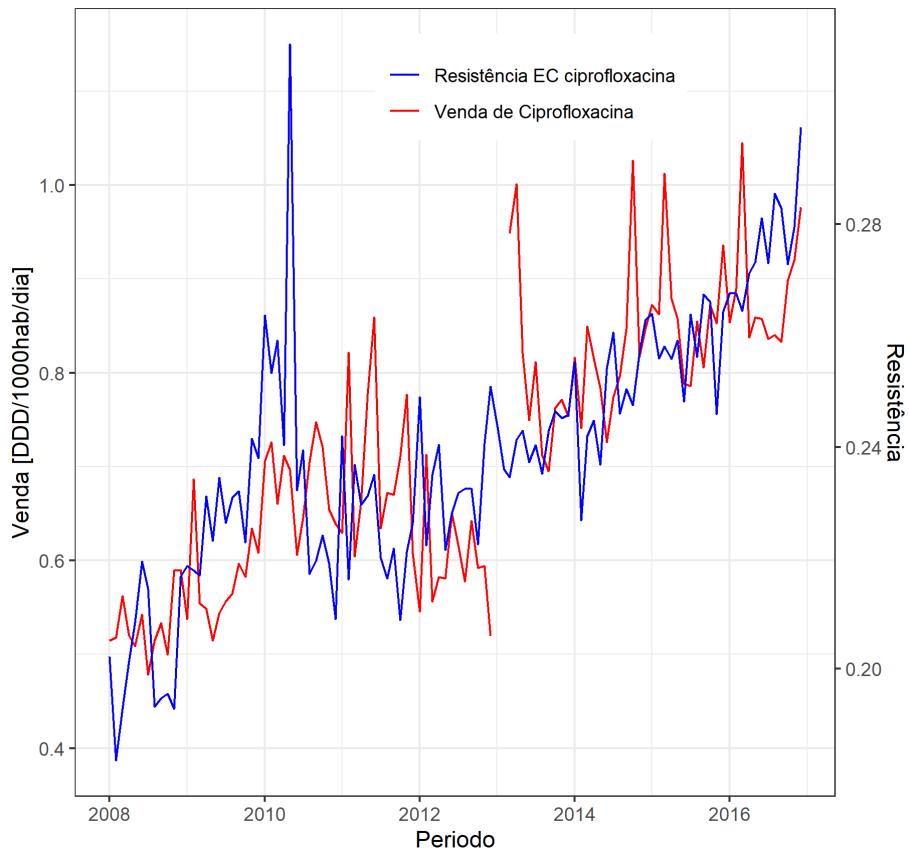


Figura A.7 Resistência EC ciprofloxacina e venda de ciprofloxacina

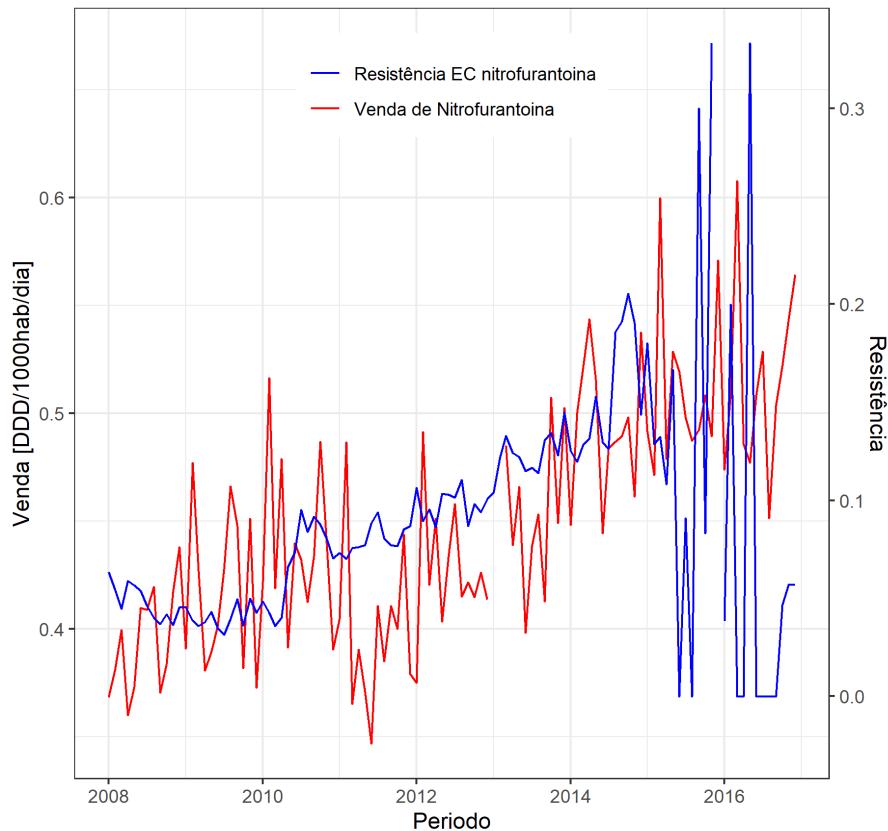


Figura A.8 Resistência EC nitrofurantoína e venda de nitrofurantoína

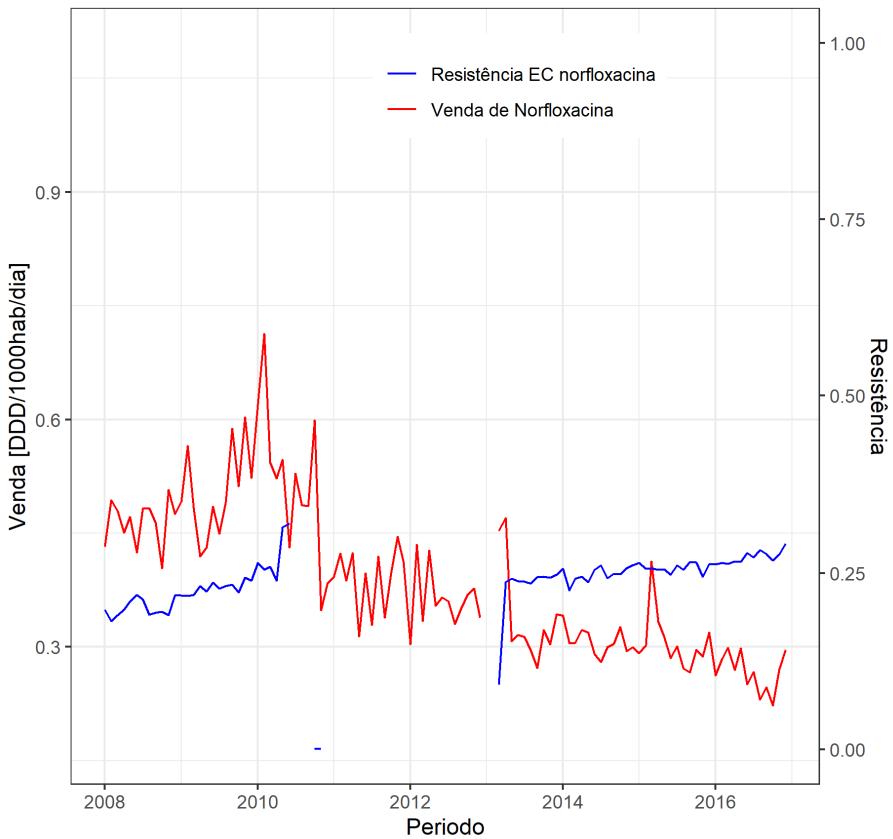


Figura A.9 Resistência EC norfloxacina e venda de norfloxacina

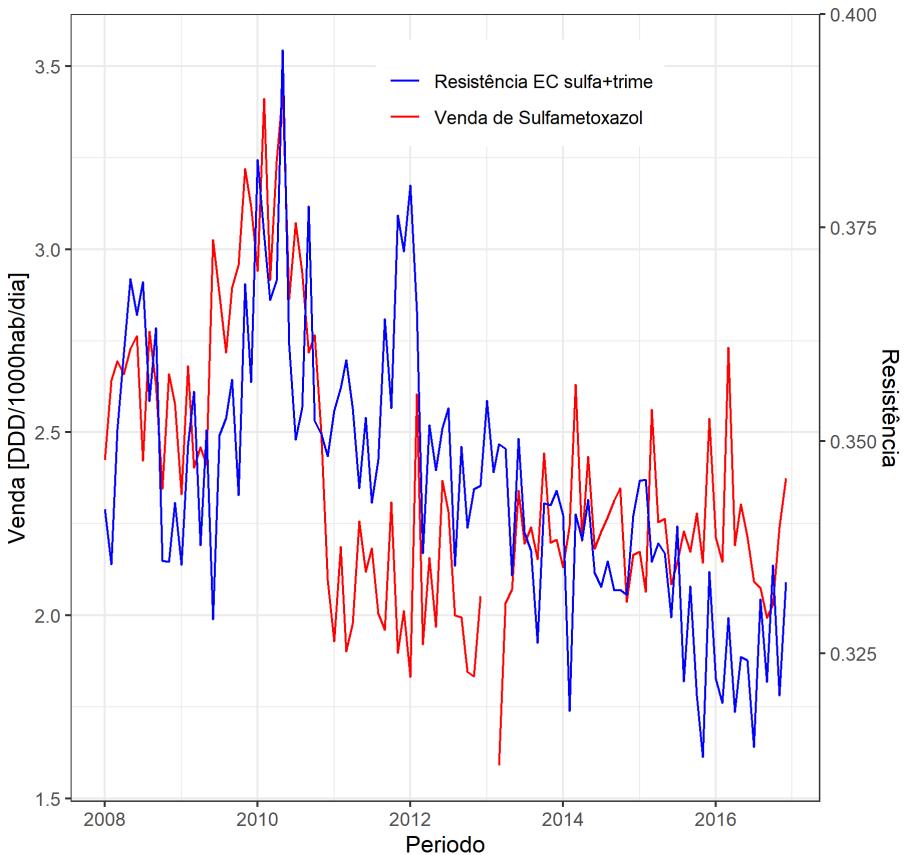


Figura A.10 Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim

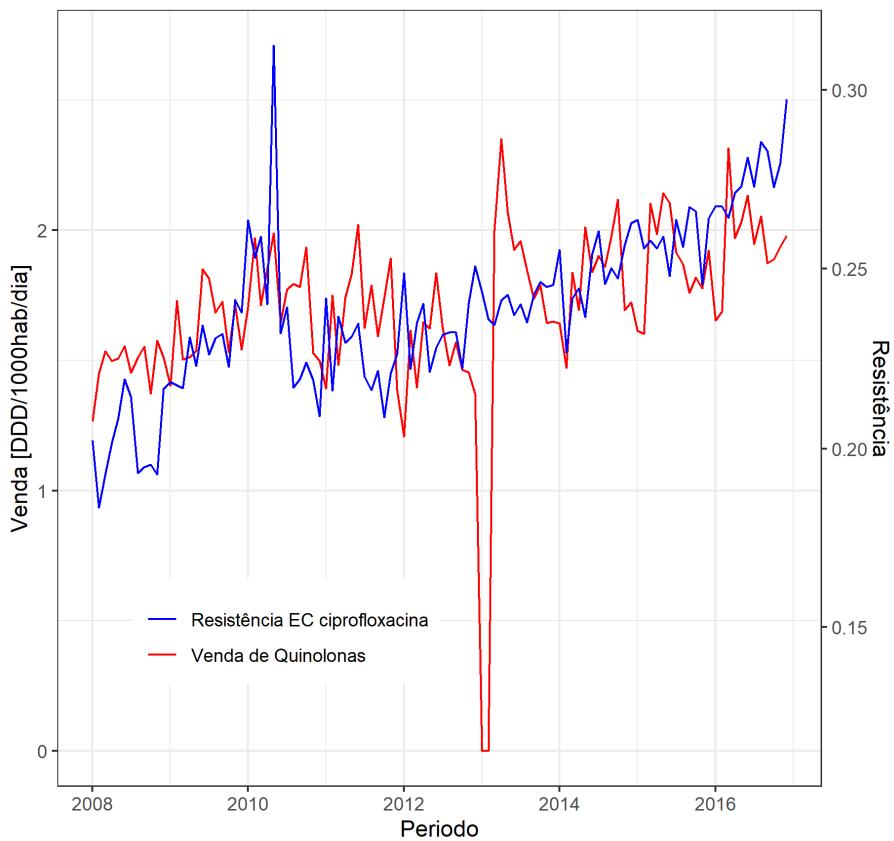


Figura A.11 Resistência EC ciprofloxacina e venda de quinolonas

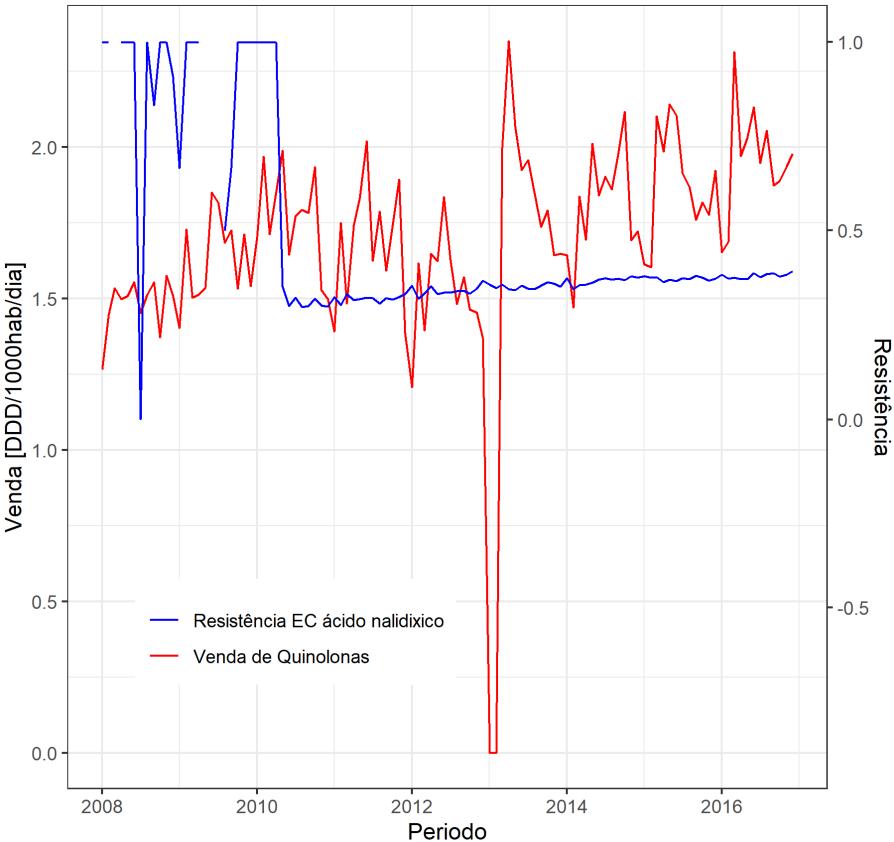


Figura A.12 Resistência EC ácido nalidíxico e venda de quinolonas

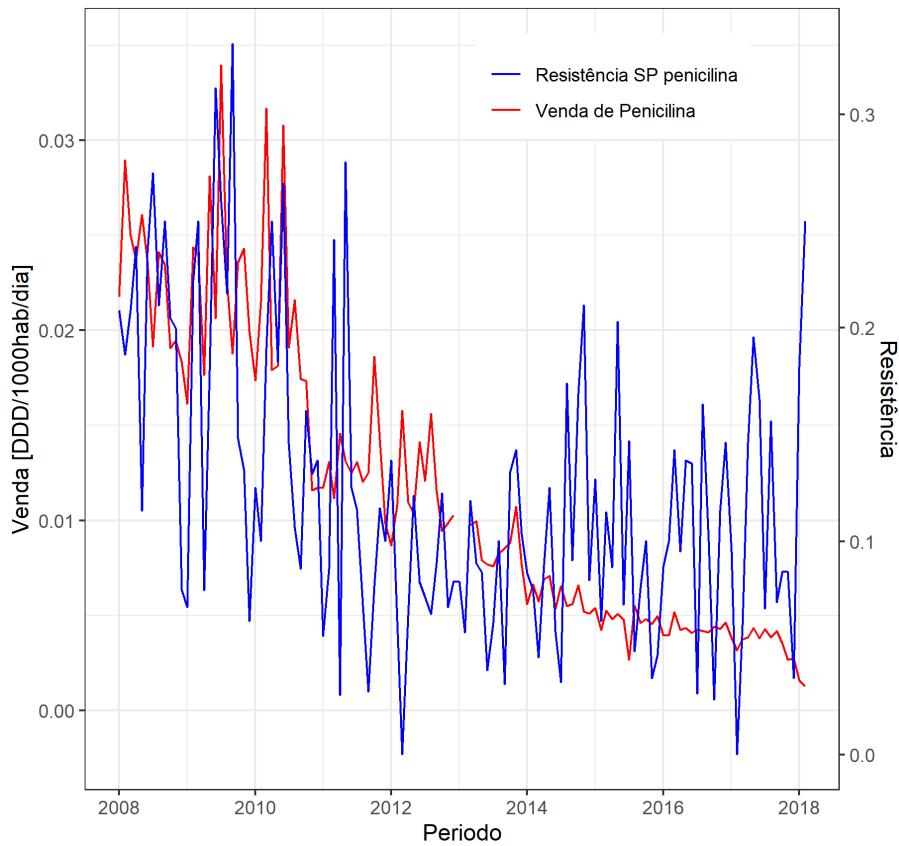


Figura A.13 Resistência SP penicilina e venda de penicilina

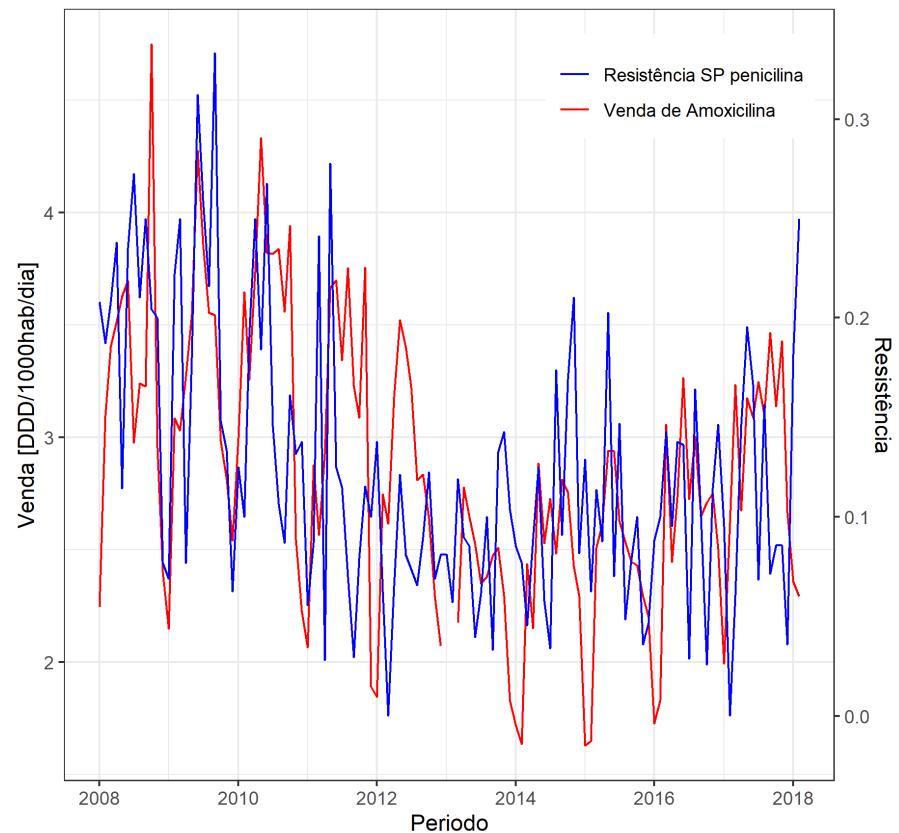


Figura A.14 Resistência SP penicilina e venda de amoxicilina

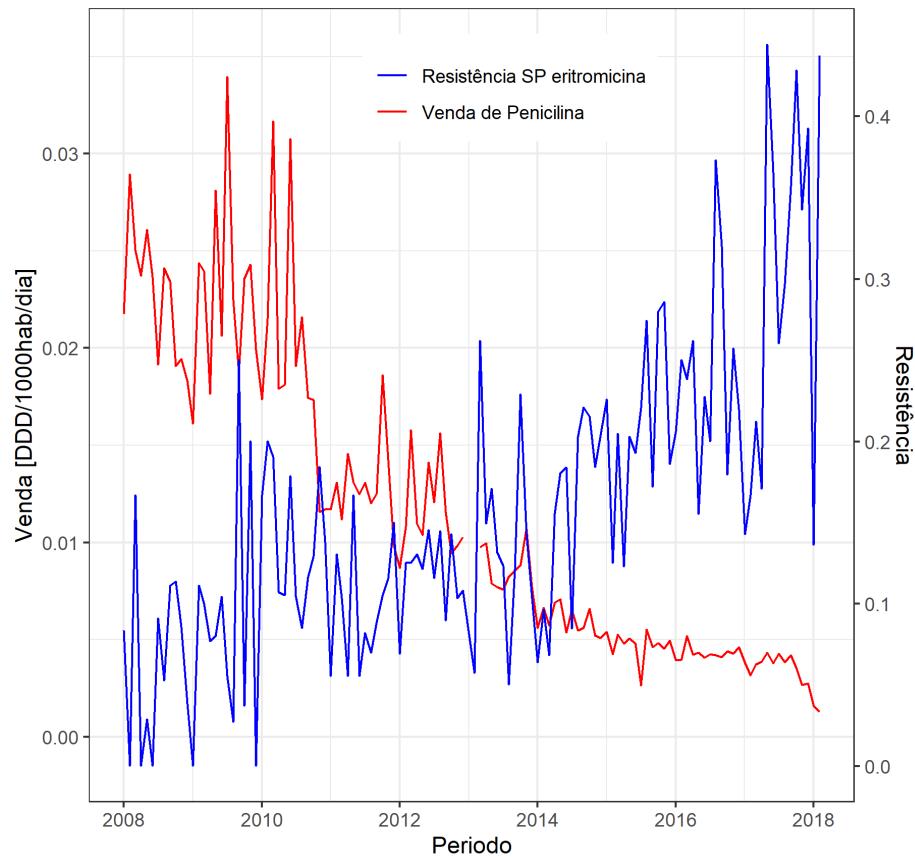


Figura A.15 Resistência SP eritromicina e venda de penicilina

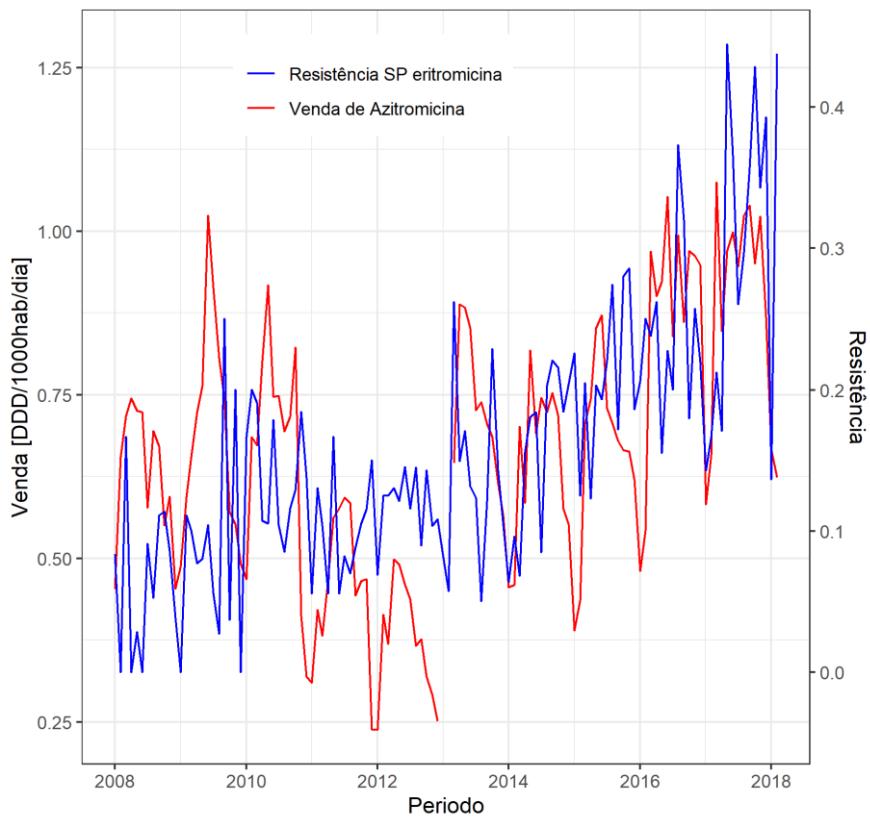


Figura A.16 Resistência SP eritromicina e venda de azitromicina

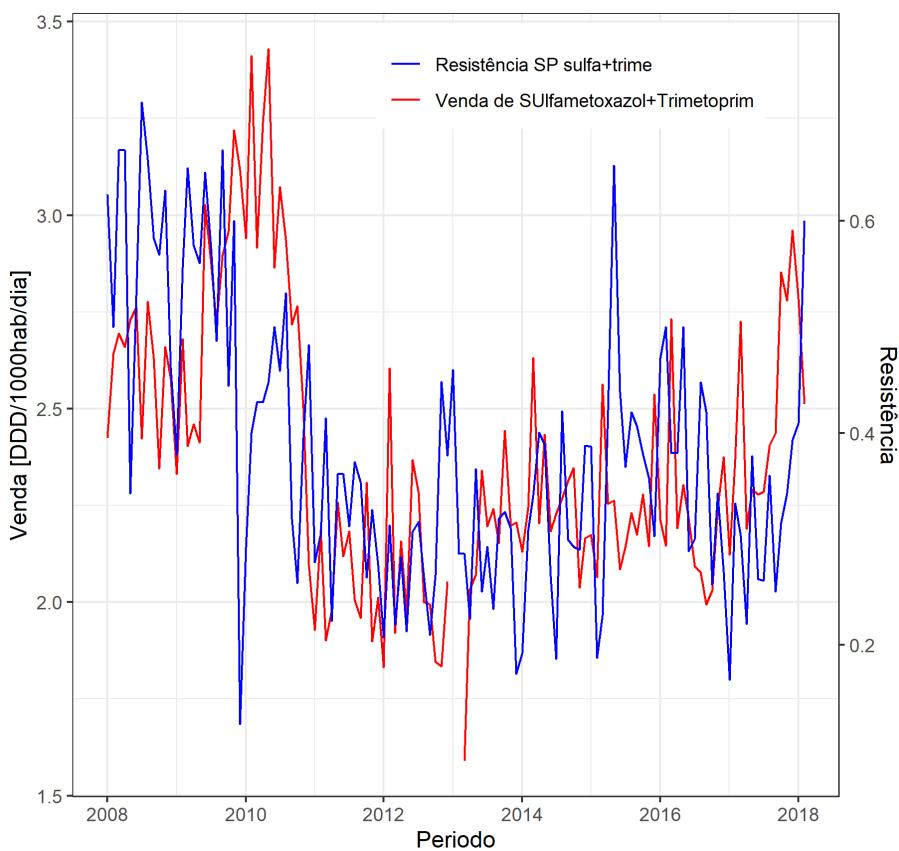


Figura A.17 Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim

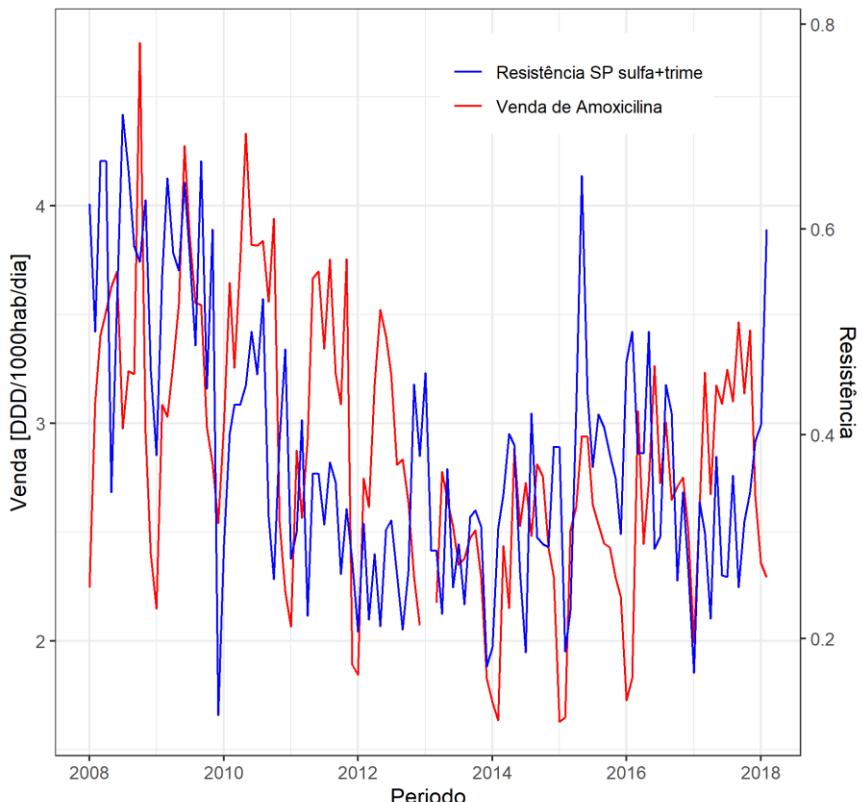


Figura A.18 Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de amoxicilina

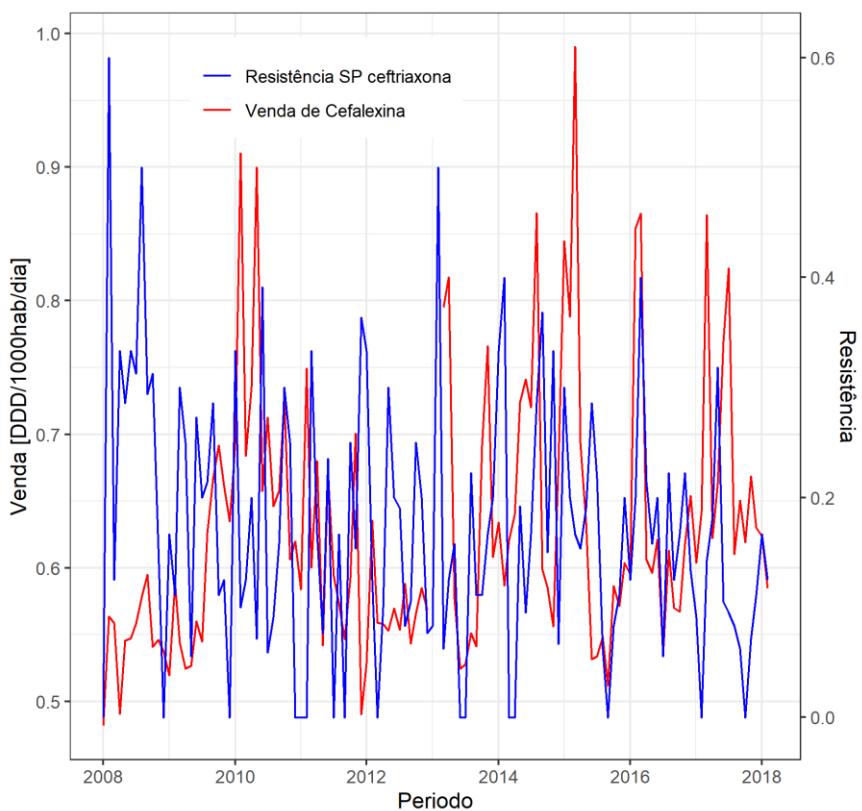


Figura A.19 Resistência SP ceftriaxona e venda de cefalexina

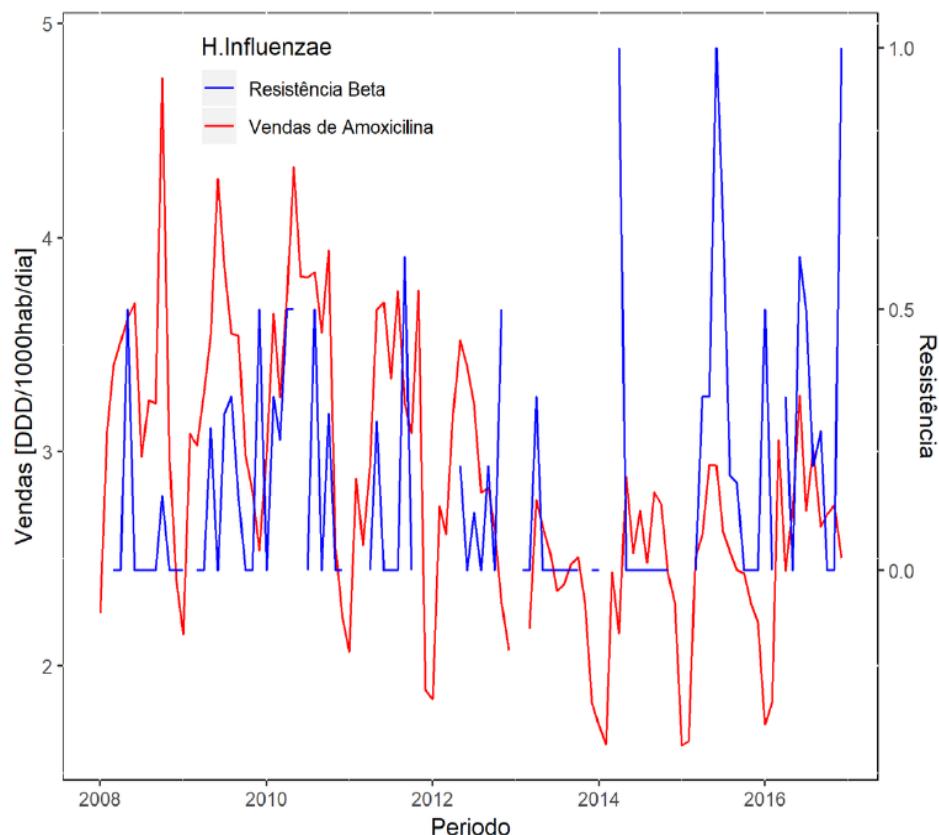


Figura A.20 Resistência beta positiva e venda de amoxicilina

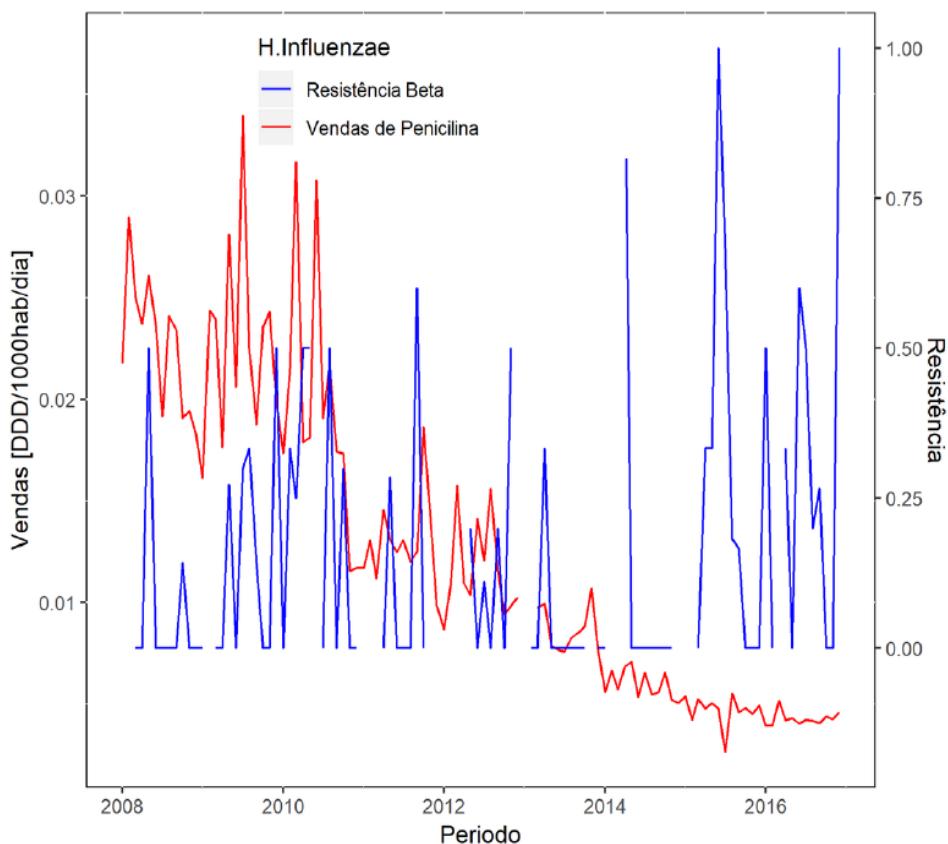


Figura A.21 Resistência beta positiva e venda de penicilina

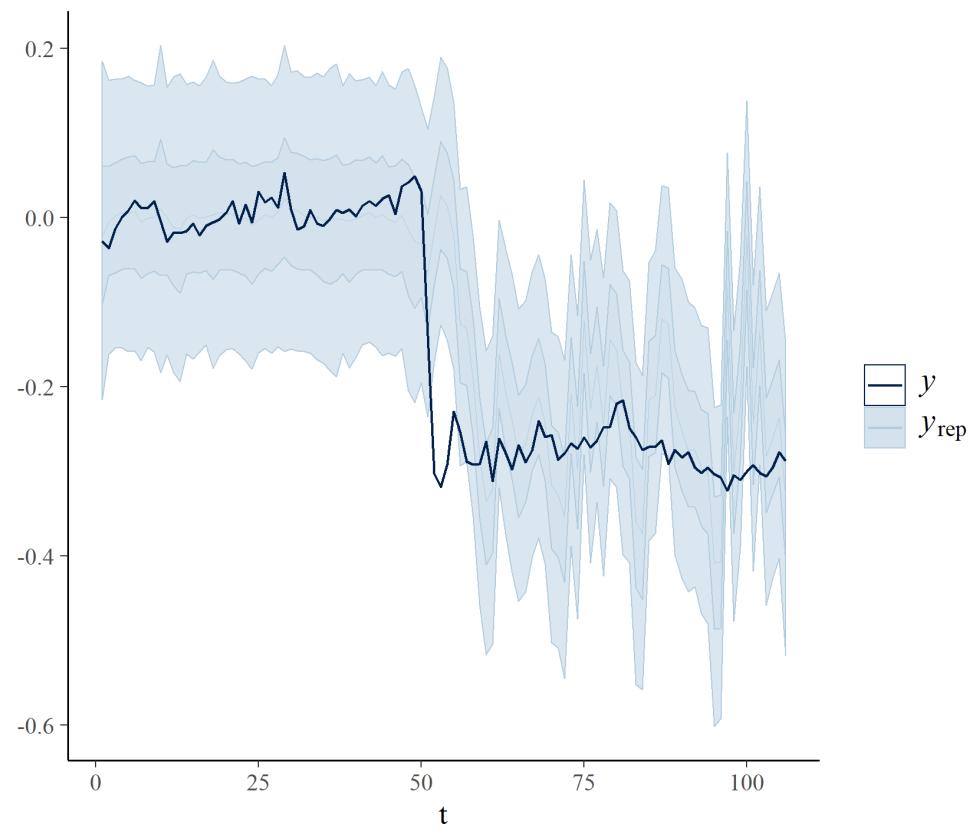


Figura A.22 Resistência EC amoxicilina e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

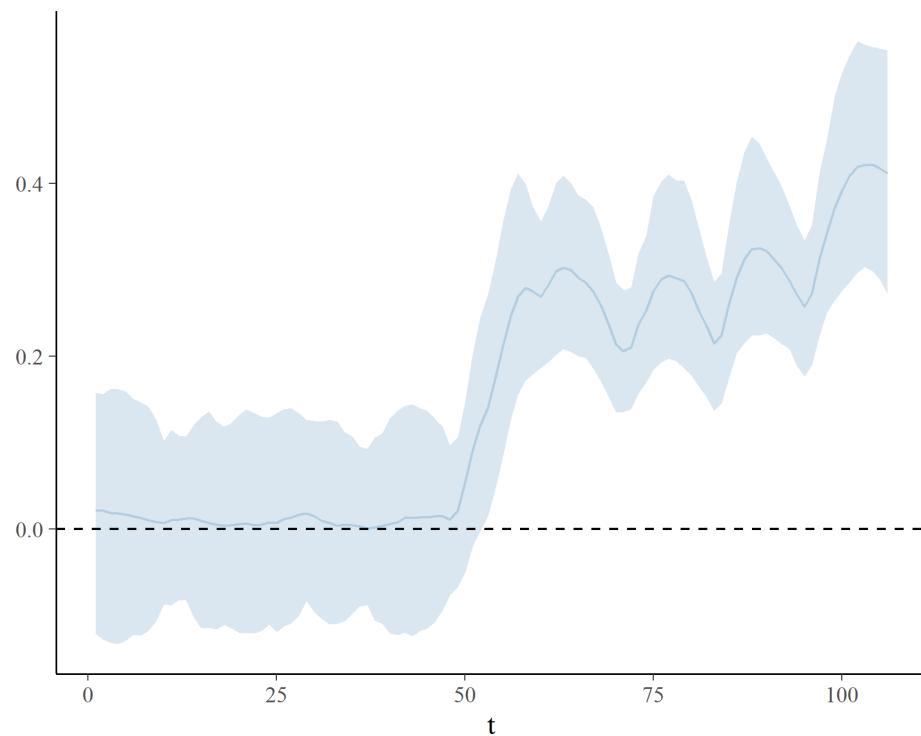


Figura A.23 Resistência EC amoxicilina e Venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

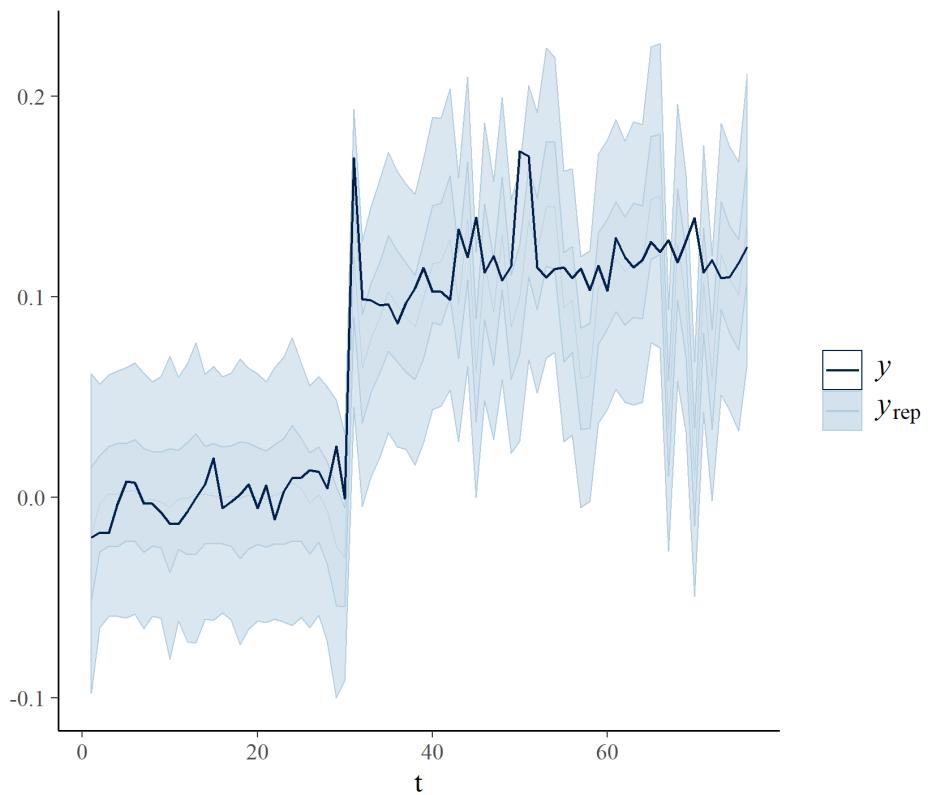


Figura A.24 Resistência EC cefuroxima e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

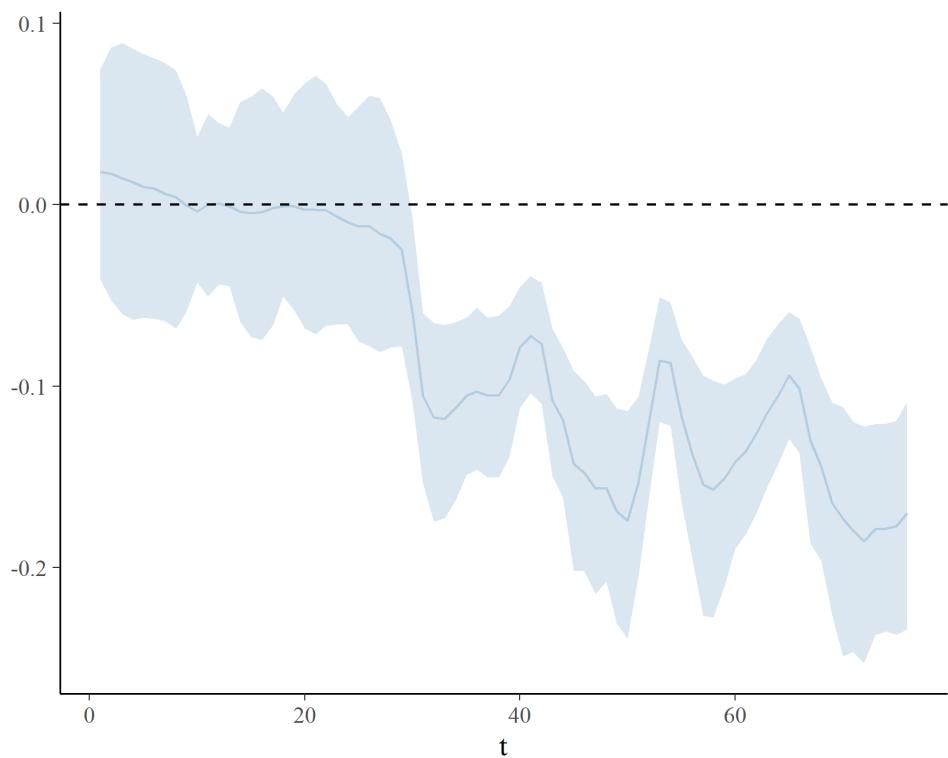


Figura A.25 Resistência EC cefuroxima e venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

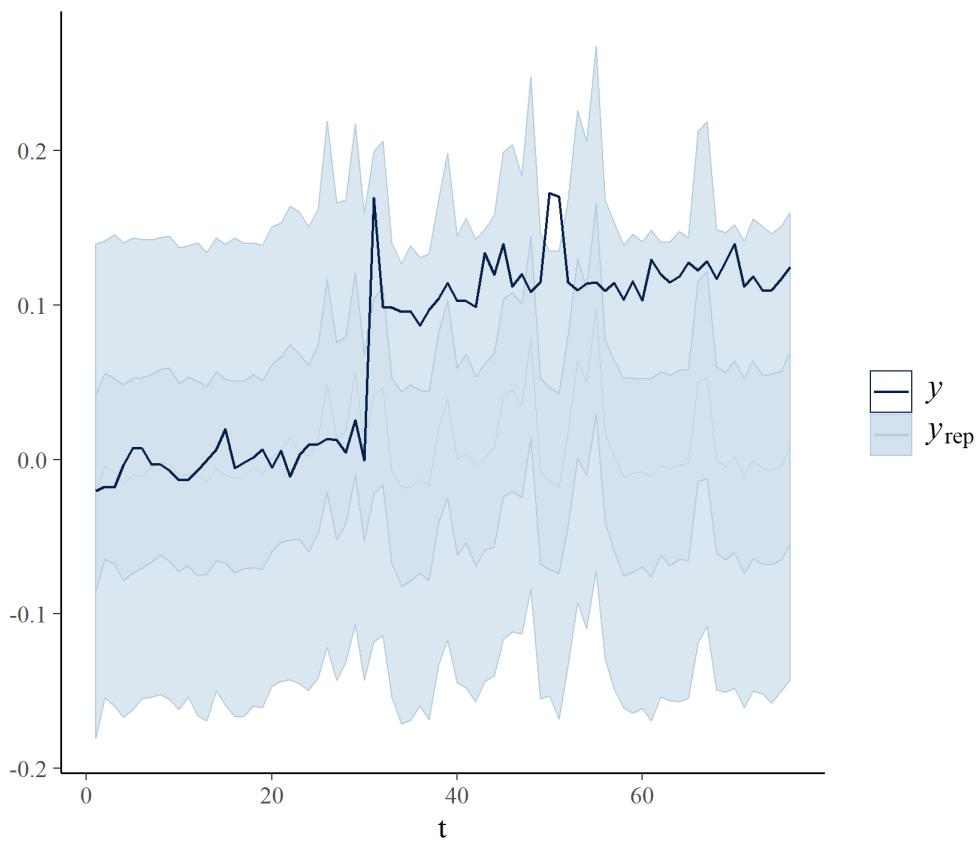


Figura A.26 Resistência EC cefuroxima e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

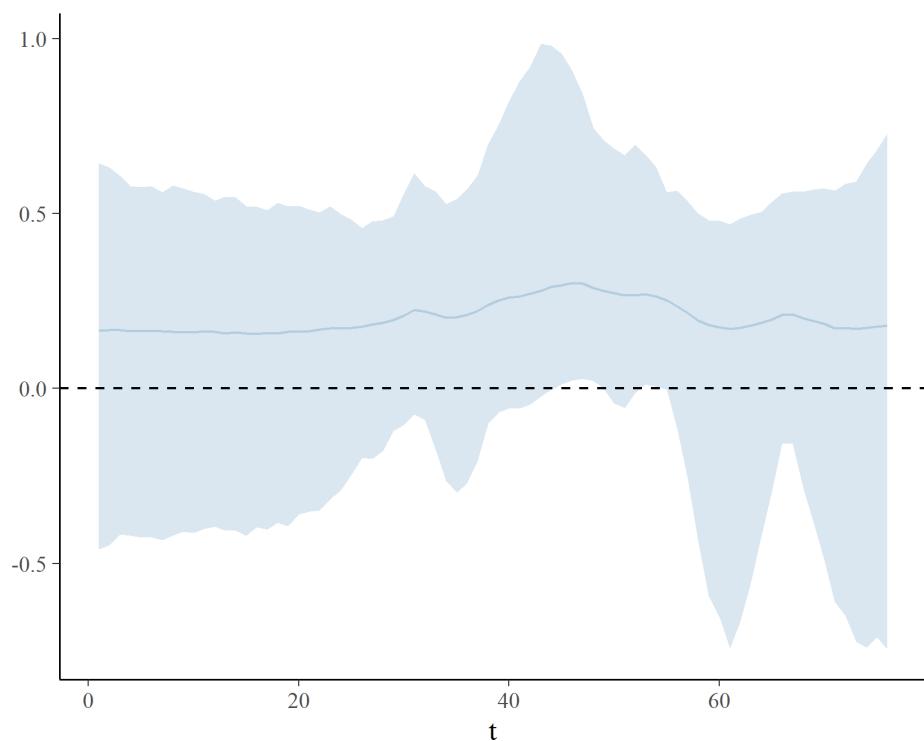


Figura A.27 Resistência EC cefuroxima e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

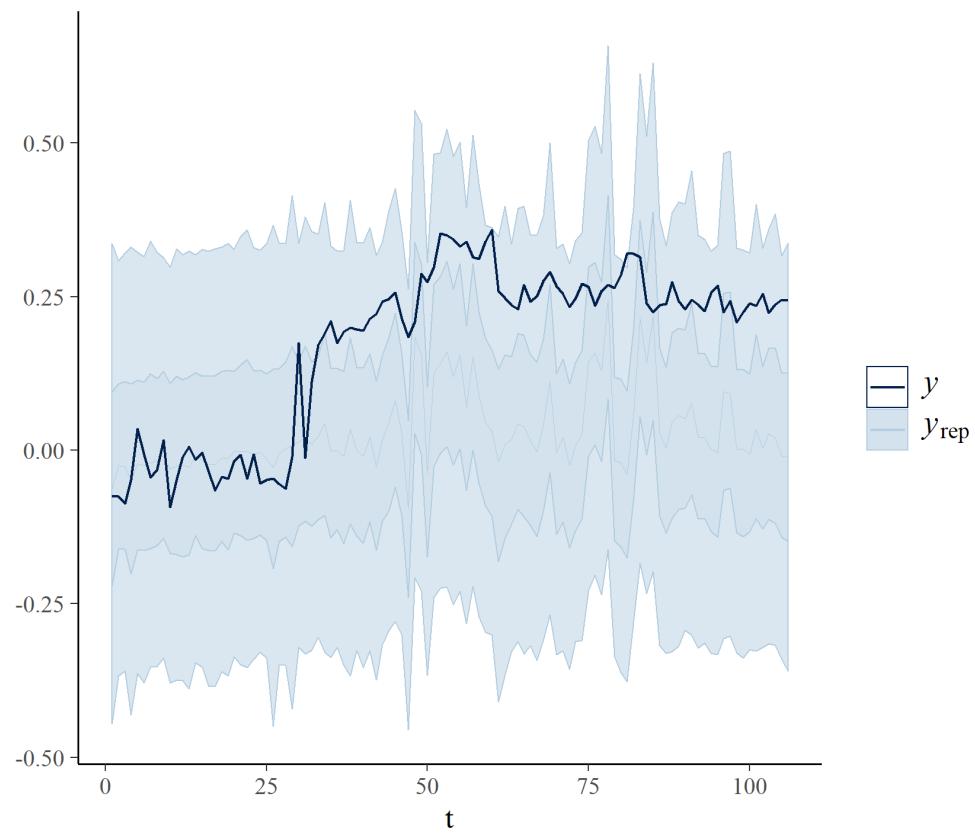


Figura A.28 Resistência EC cefalotina e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

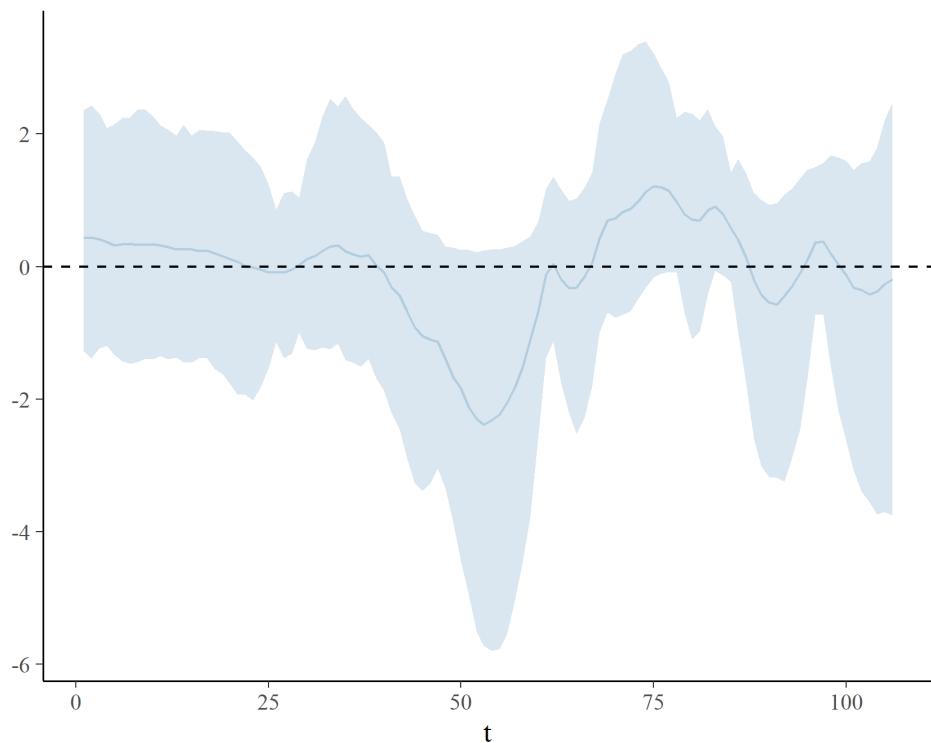


Figura A.29 Resistência EC cefalotina e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

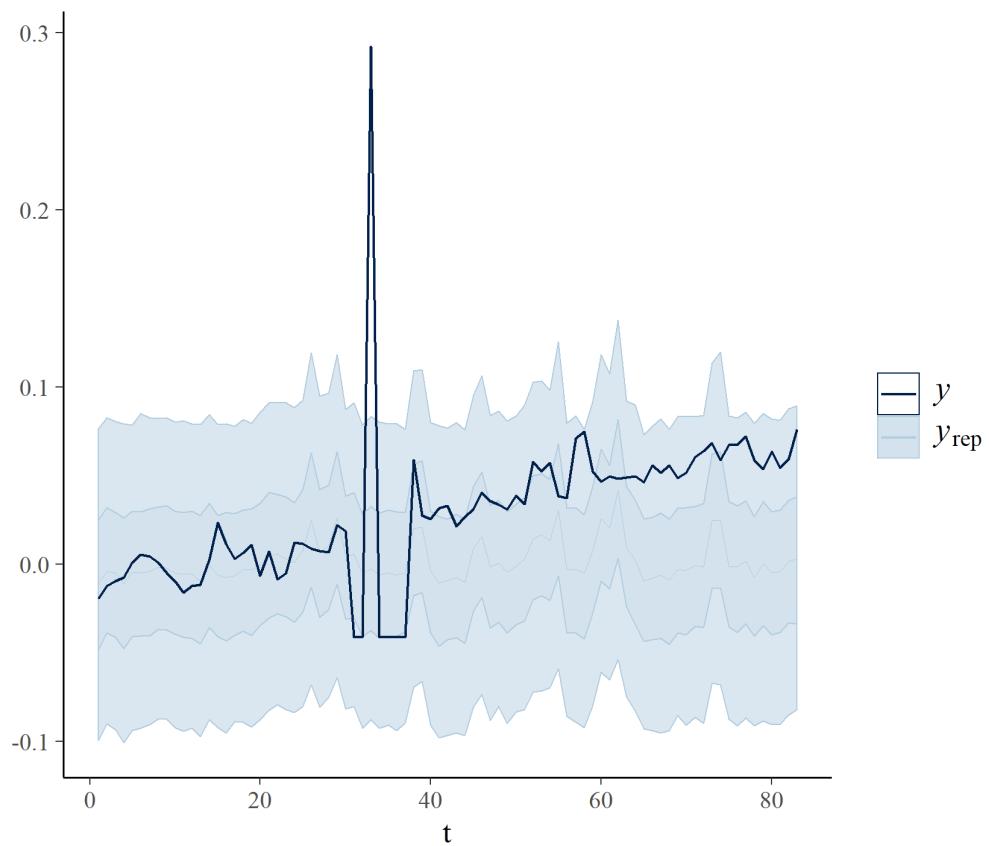


Figura A.30 Resistência EC ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

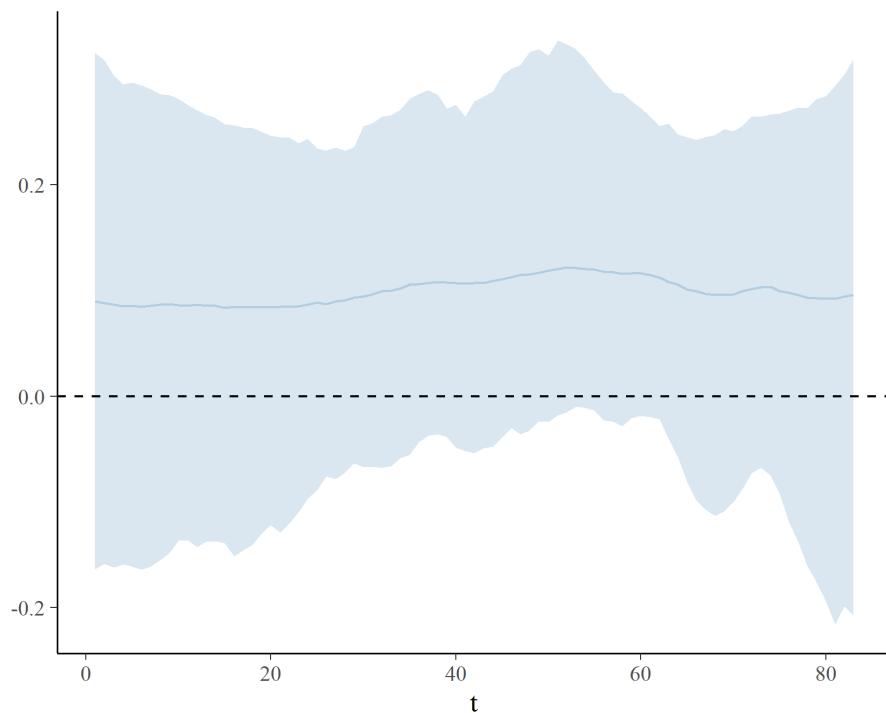


Figura A.31 Resistência EC ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

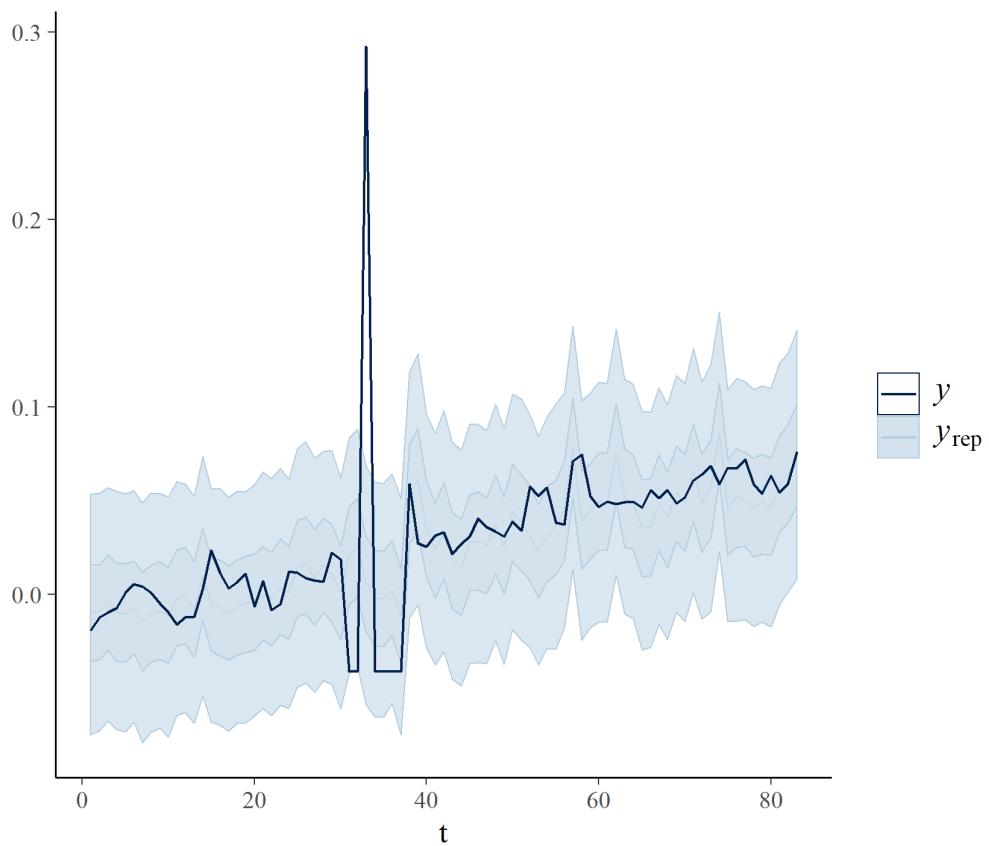


Figura A.32 Resistência EC ceftriaxona e venda de ciprofloxacina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

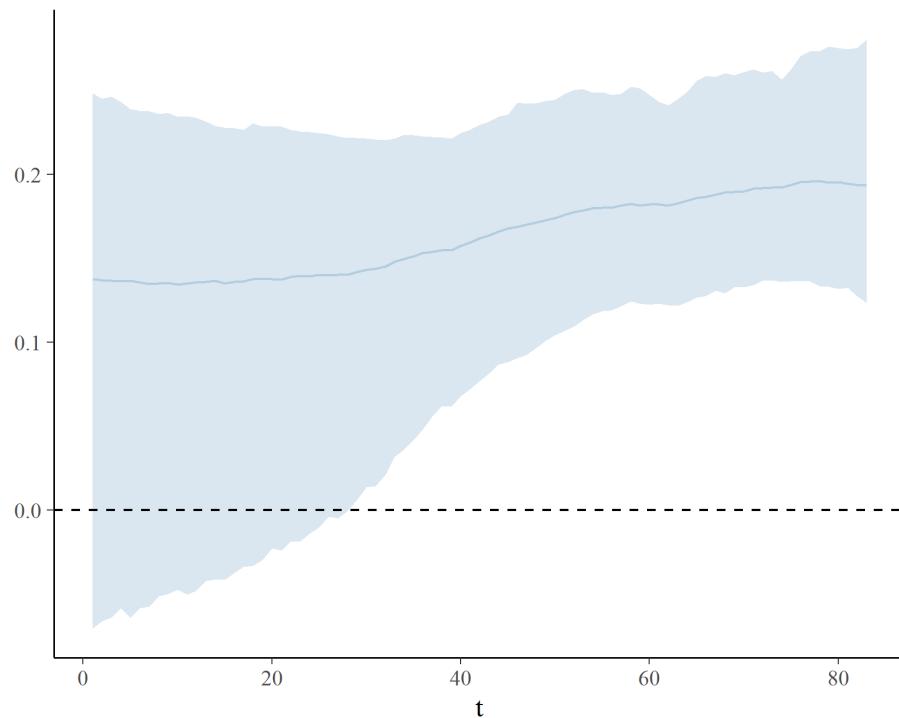


Figura A.33 Resistência EC ceftriaxona e venda de ciprofloxacina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

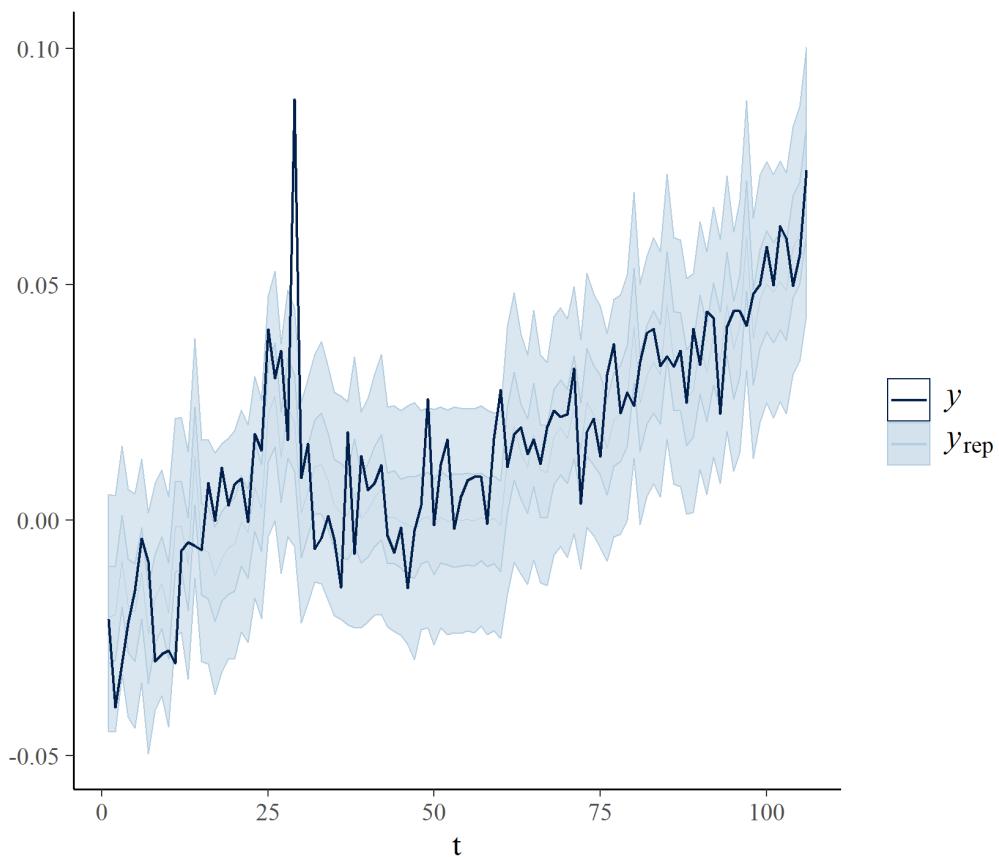


Figura A.34 Resistência EC ciprofloxacina e venda de ciprofloxacina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

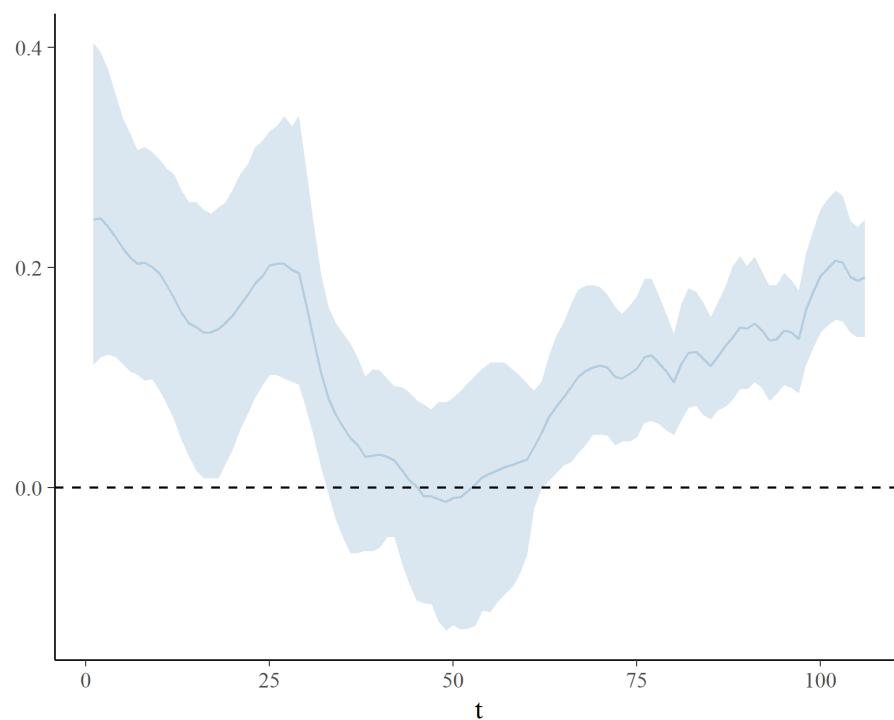


Figura A.35 Resistência EC ciprofloxacina e venda de ciprofloxacina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

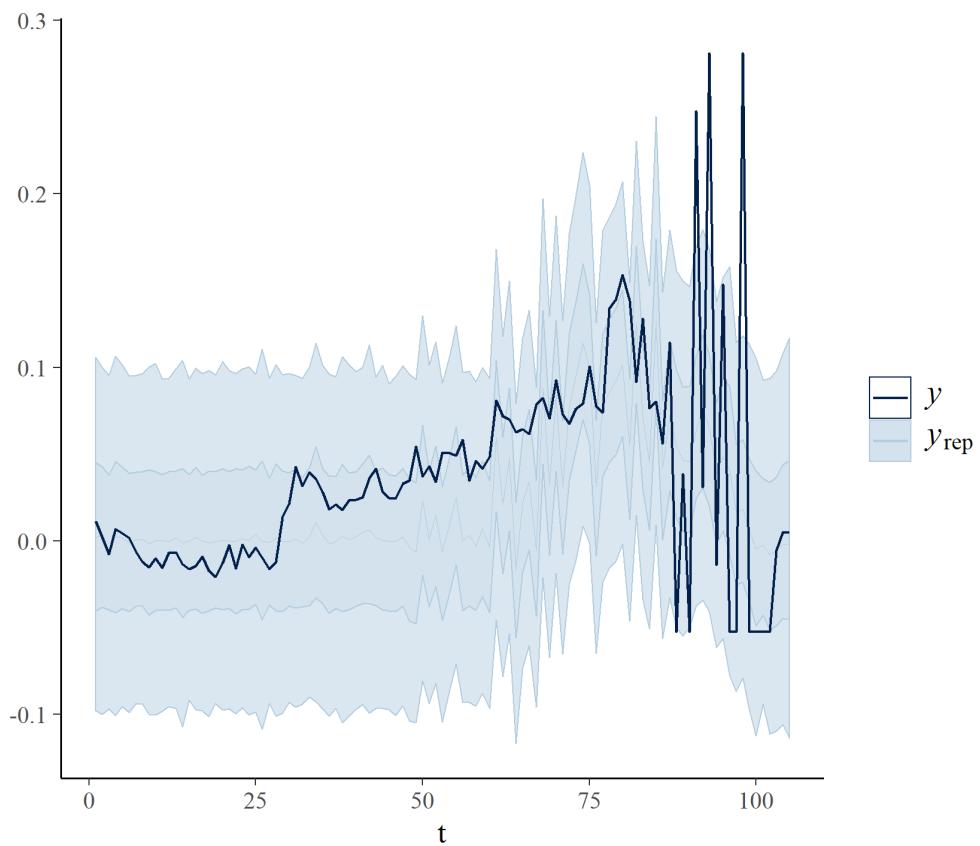


Figura A.36 Resistência EC nitrofurantoína e venda de nitrofurantoína: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

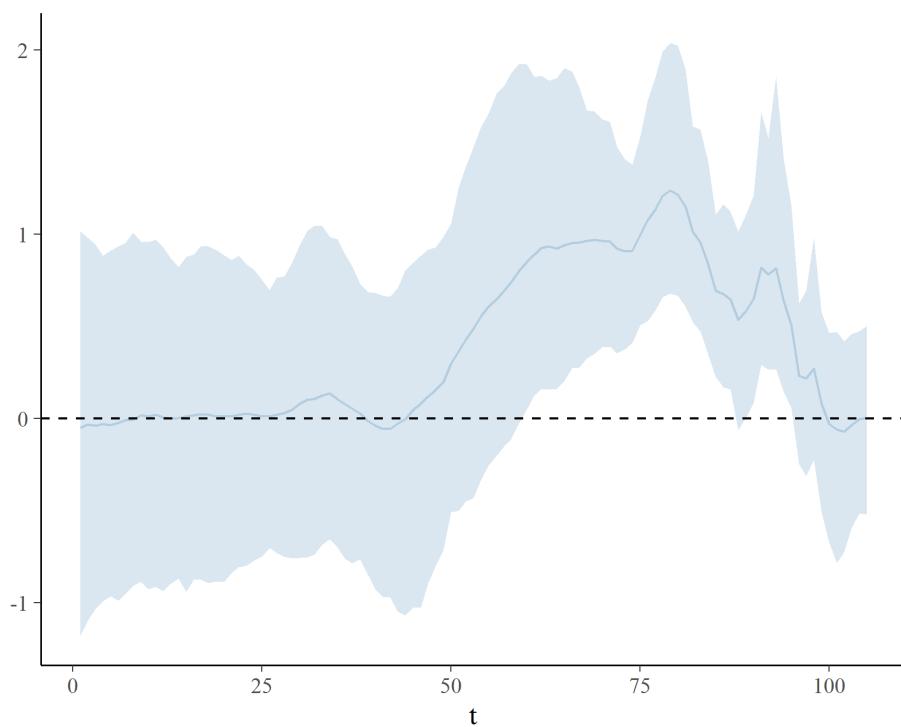


Figura A.37 Resistência EC nitrofurantoína e venda de nitrofurantoína: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

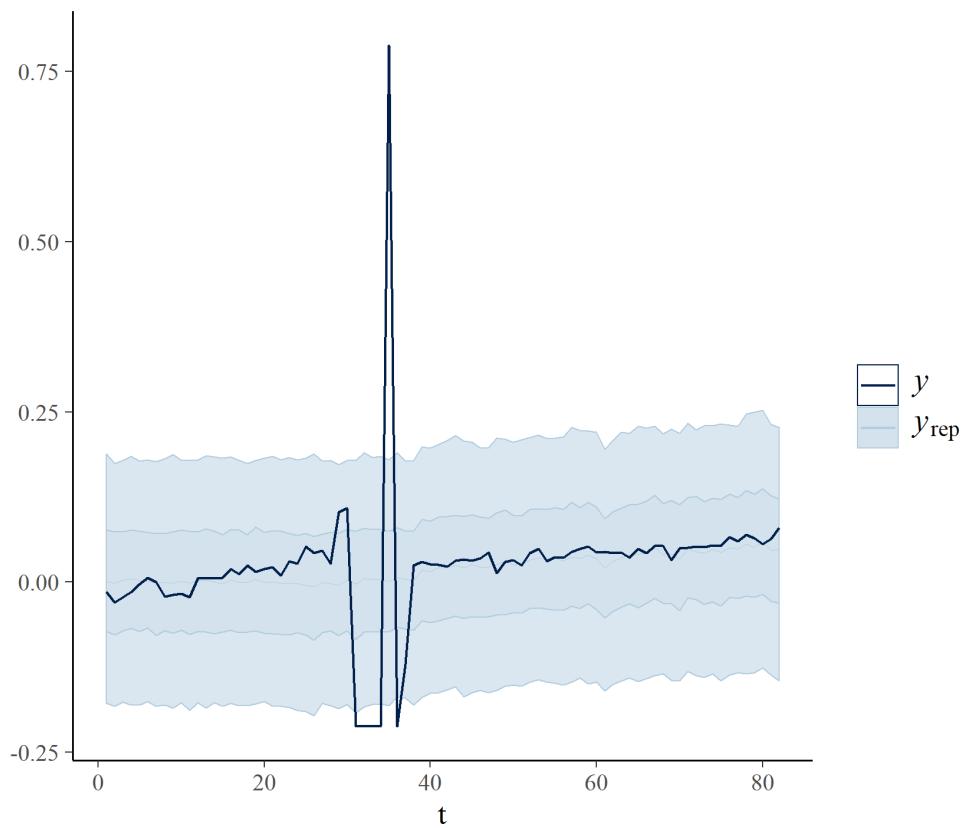


Figura A.38 Resistência EC norfloxacina e venda de norfloxacina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

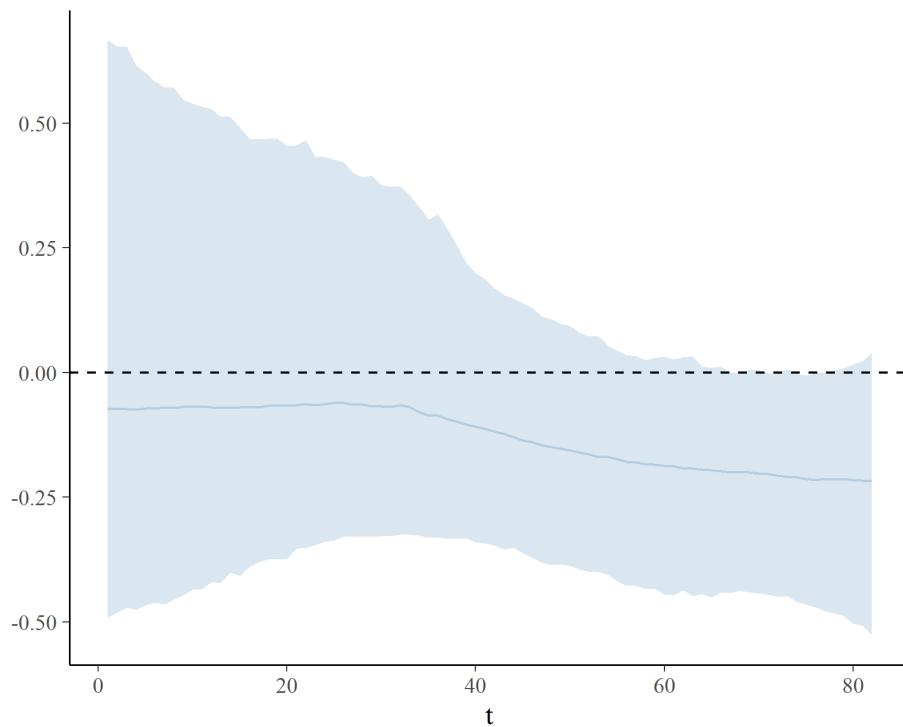


Figura A.39 Resistência EC norfloxacina e venda de norfloxacina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

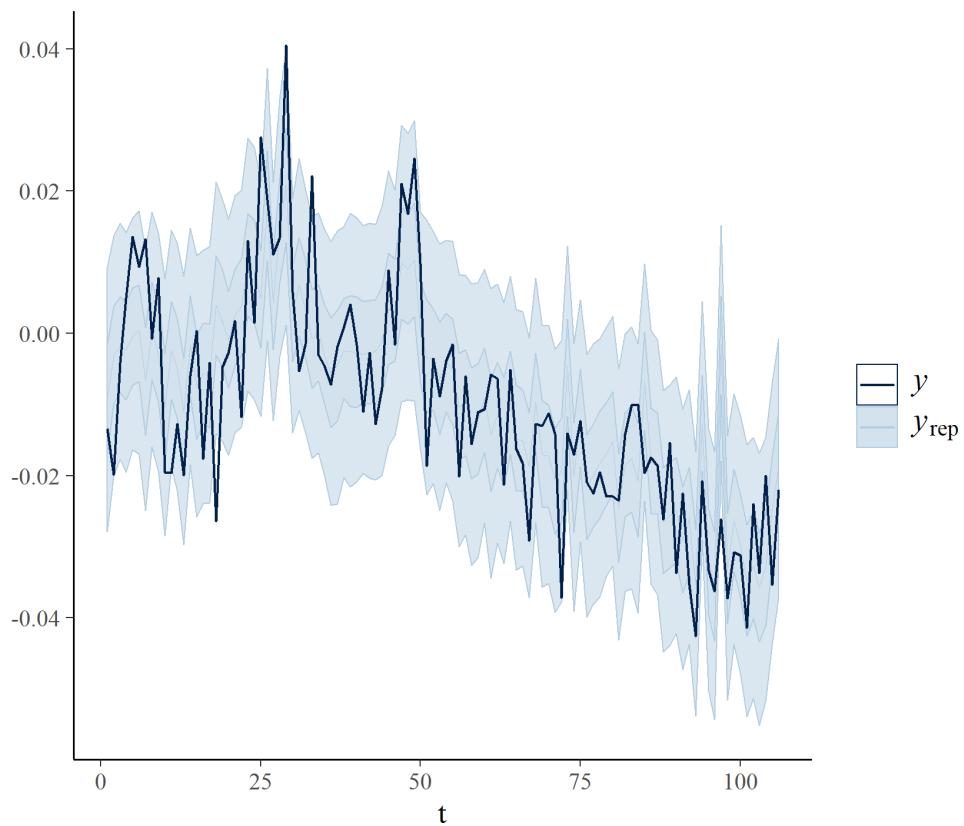


Figura A.40 Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

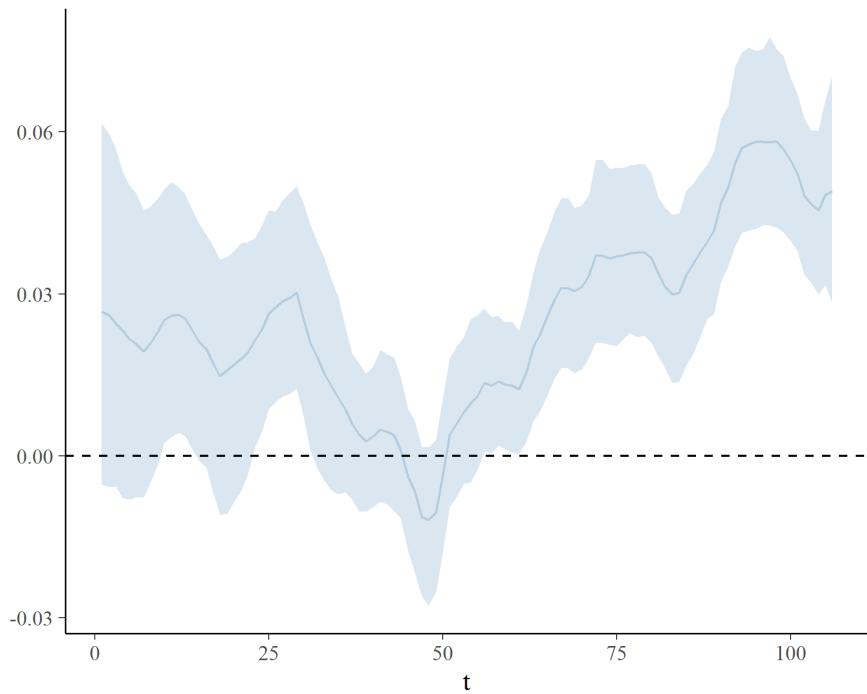


Figura A.41 Resistência EC sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

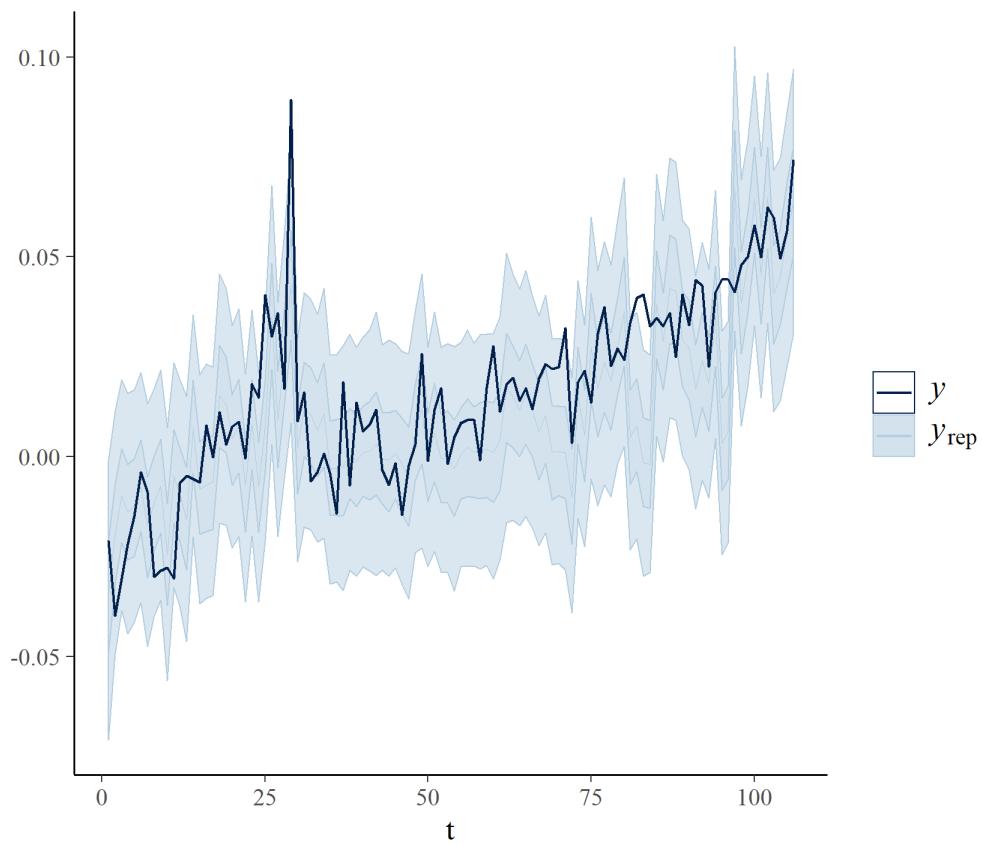


Figura A.42 Resistência EC ciprofloxacina e venda de quinolonas: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

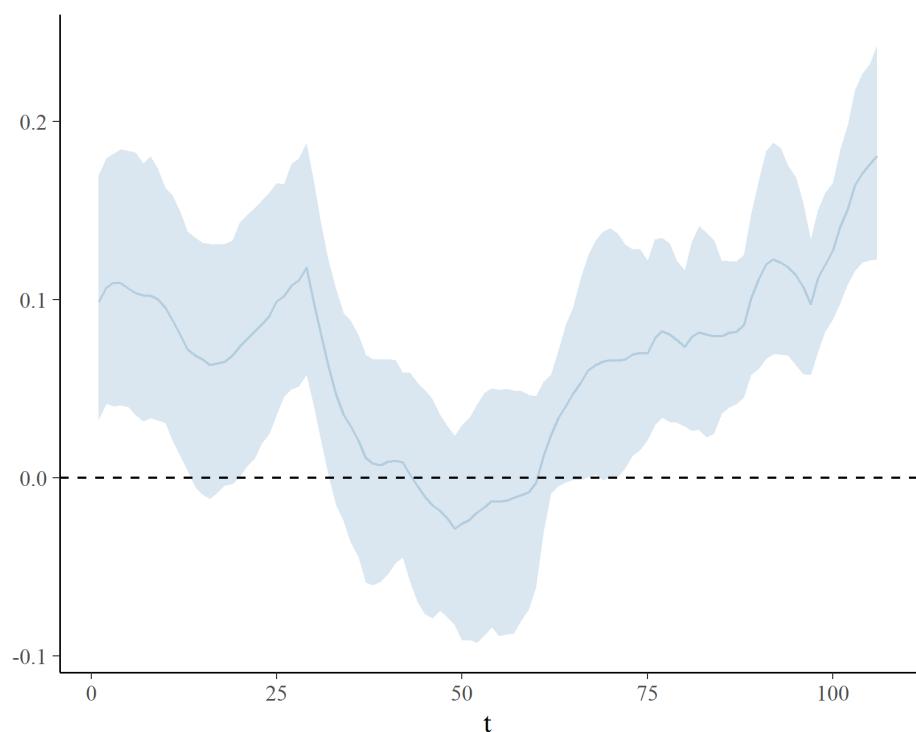


Figura A.43 Resistência EC ciprofloxacina e venda de quinolonas: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

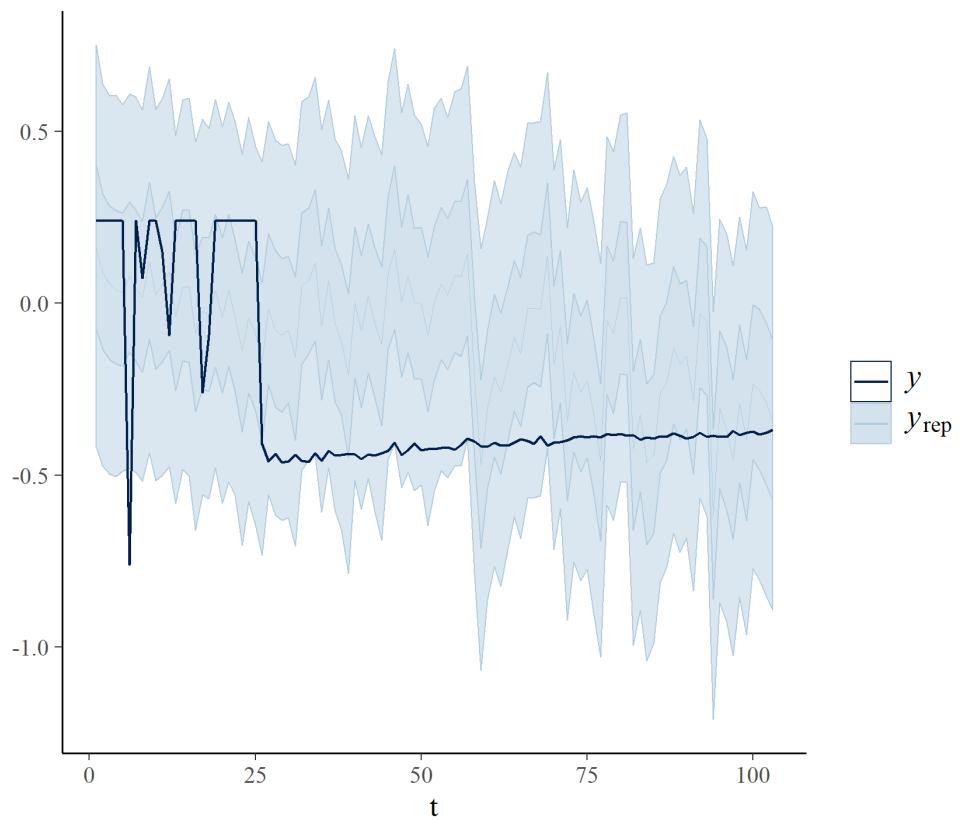


Figura A.44 Resistência EC ácido nalidíxico e venda de quinolonas: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

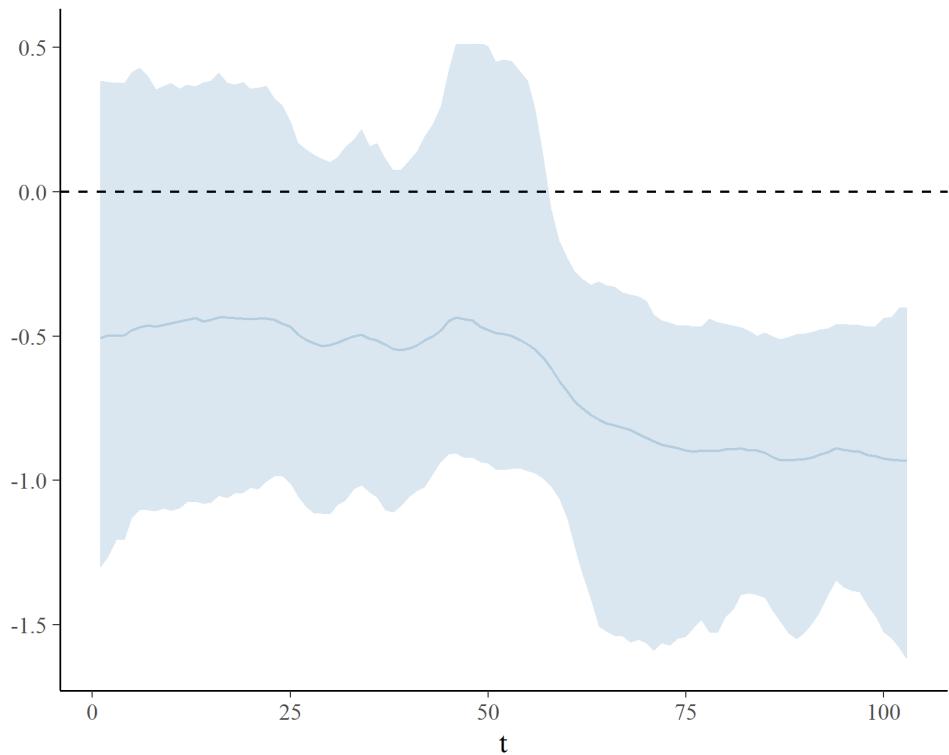


Figura A.45 Resistência EC ácido nalidíxico e venda de quinolonas: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

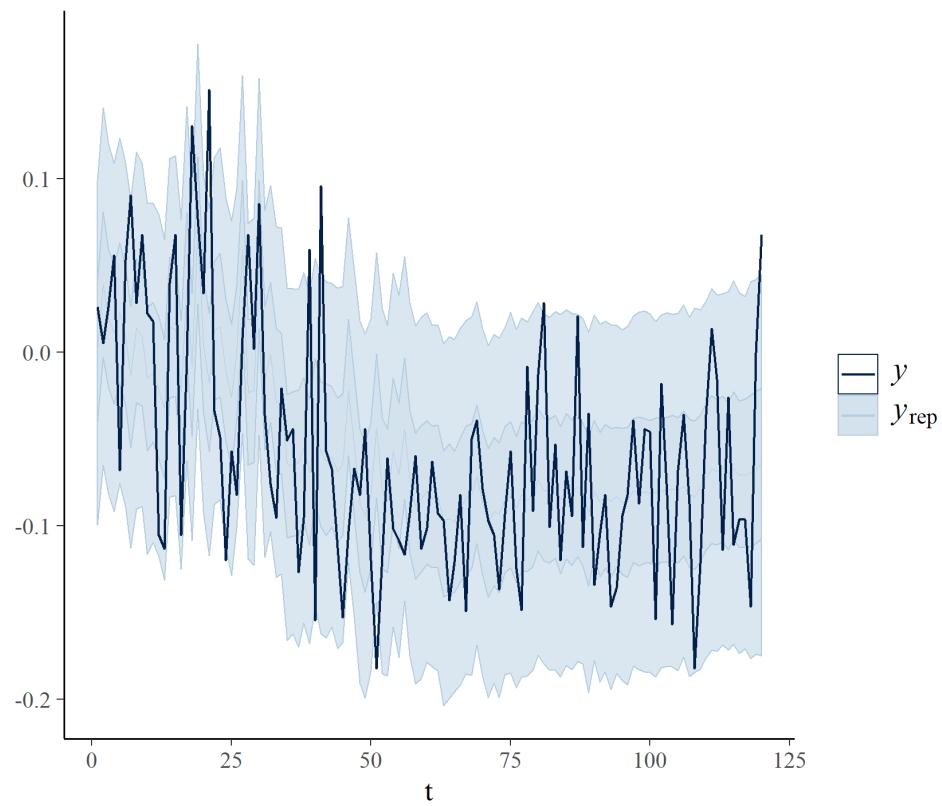


Figura A.46 Resistência SP penicilina e venda de penicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

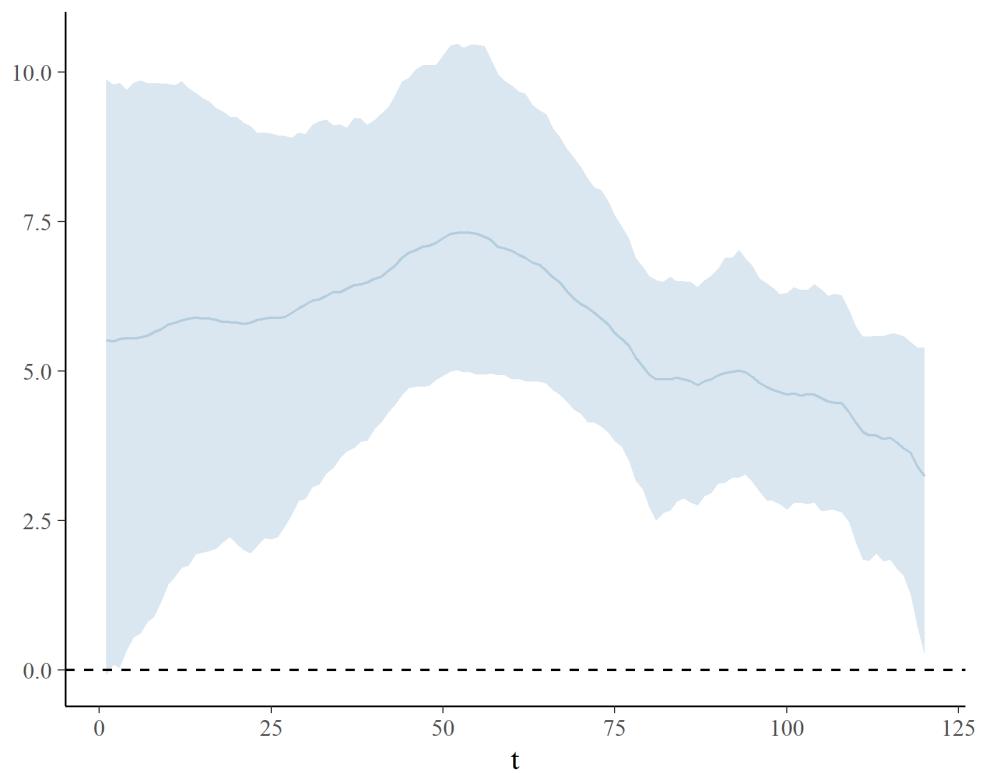


Figura A.47 Resistência SP penicilina e venda de penicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

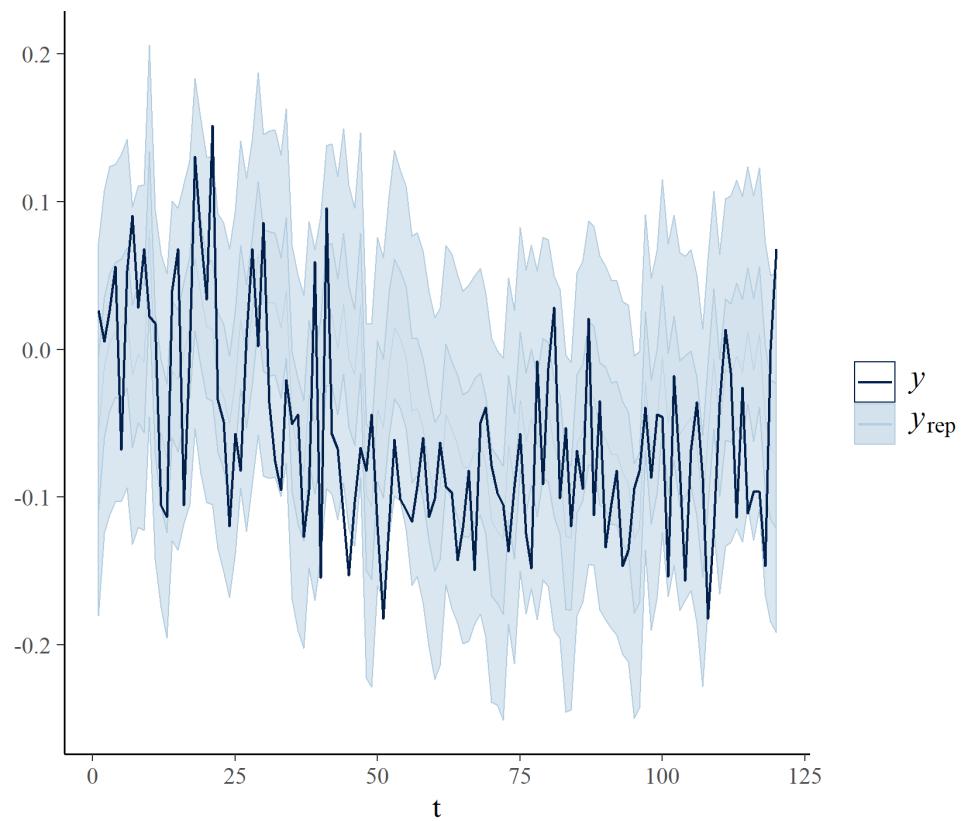


Figura A.48 Resistência SP penicilina e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

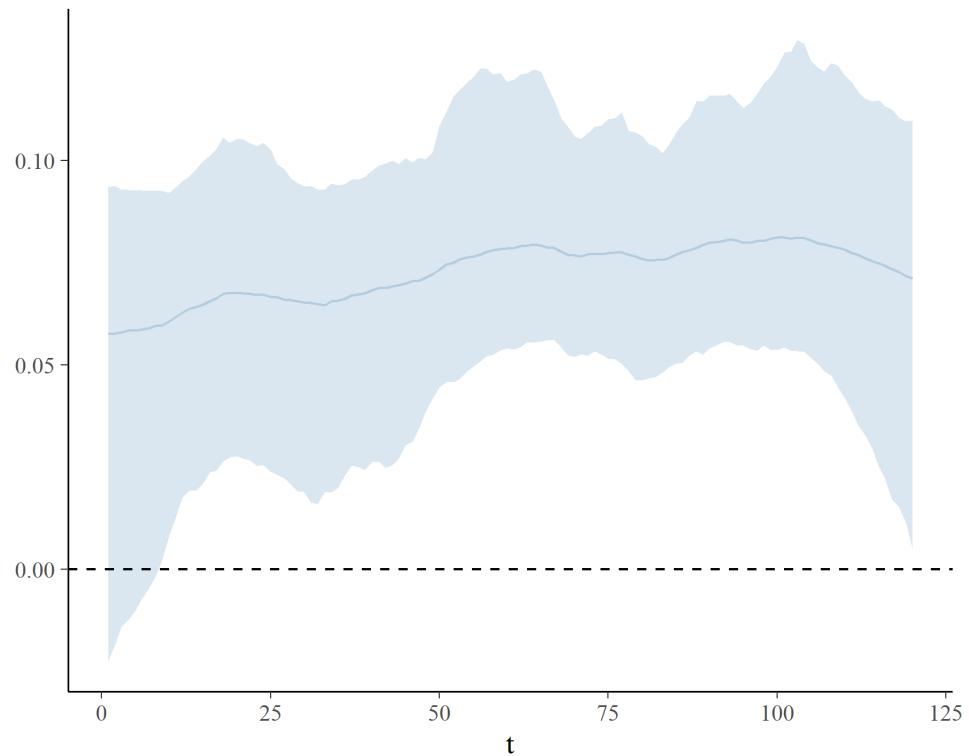


Figura A.49 Resistência SP penicilina e venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

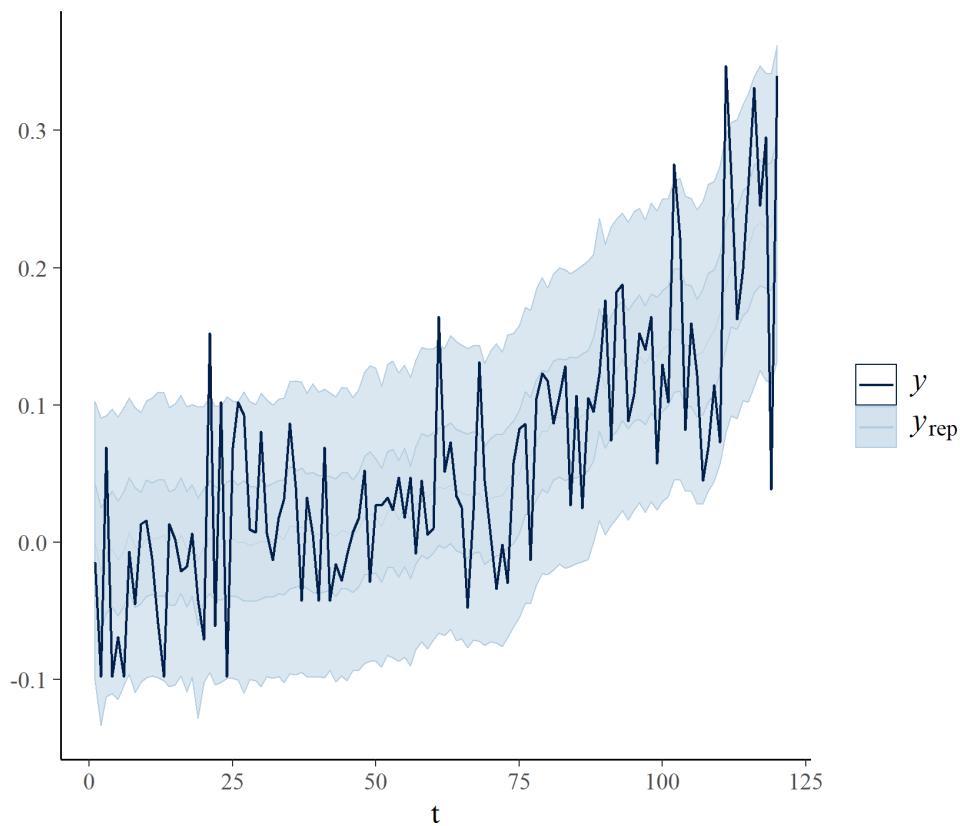


Figura A.50 Resistência SP eritromicina e venda de penicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

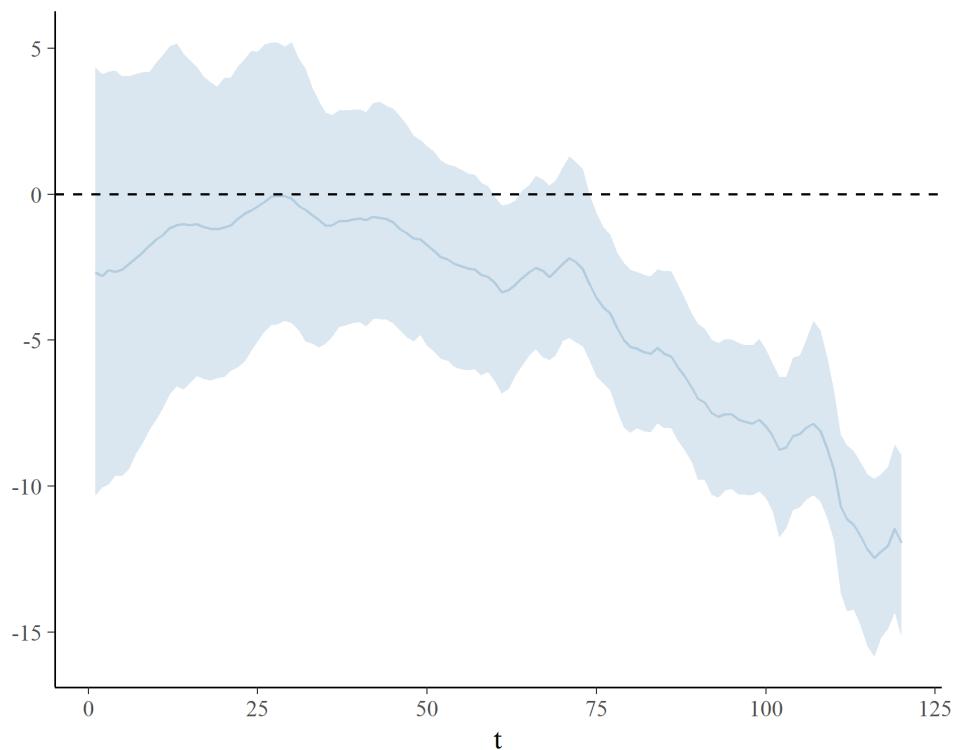


Figura A.51 Resistência SP eritromicina e venda de penicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

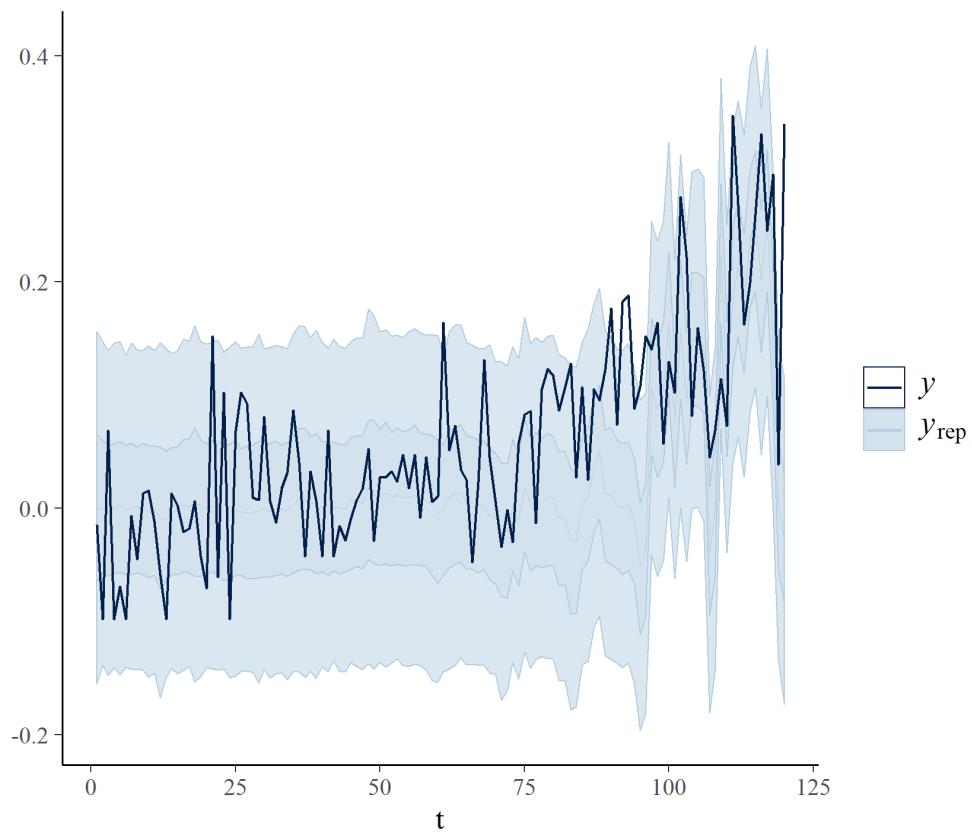


Figura A.52 Resistência SP eritromicina e venda de azitromicina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

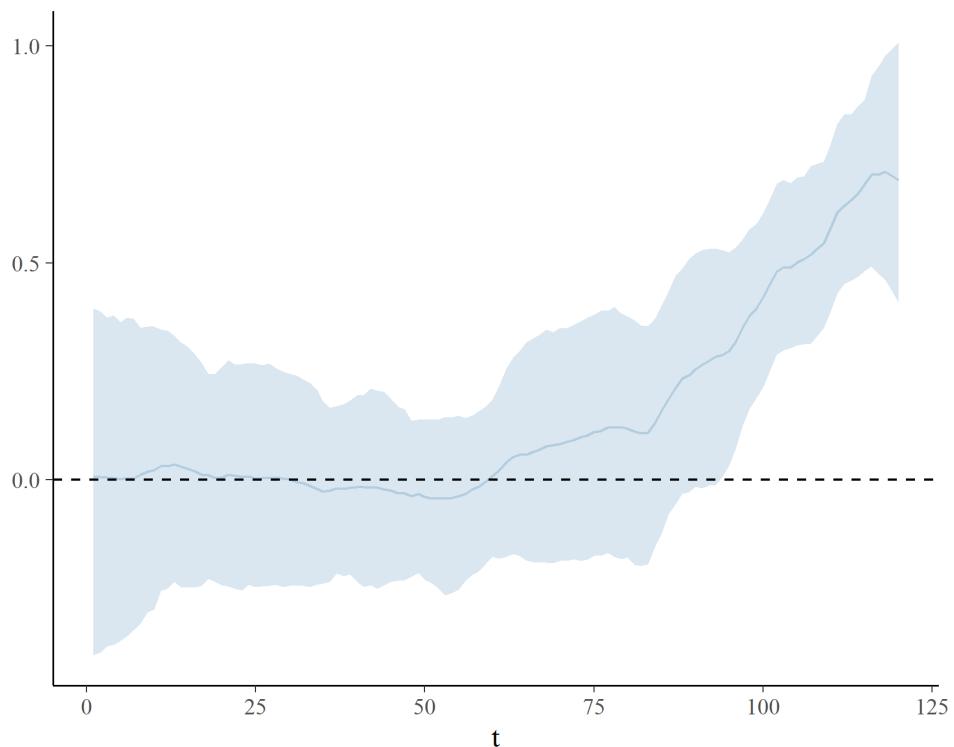


Figura A.53 Resistência SP eritromicina e venda de azitromicina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

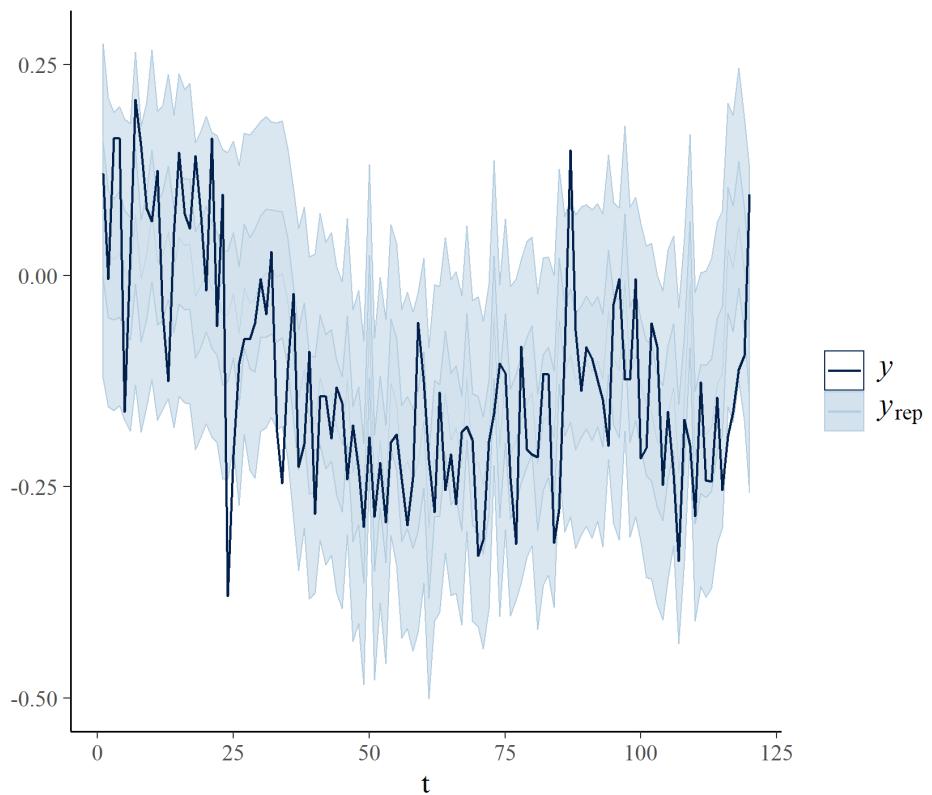


Figura A.54 Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

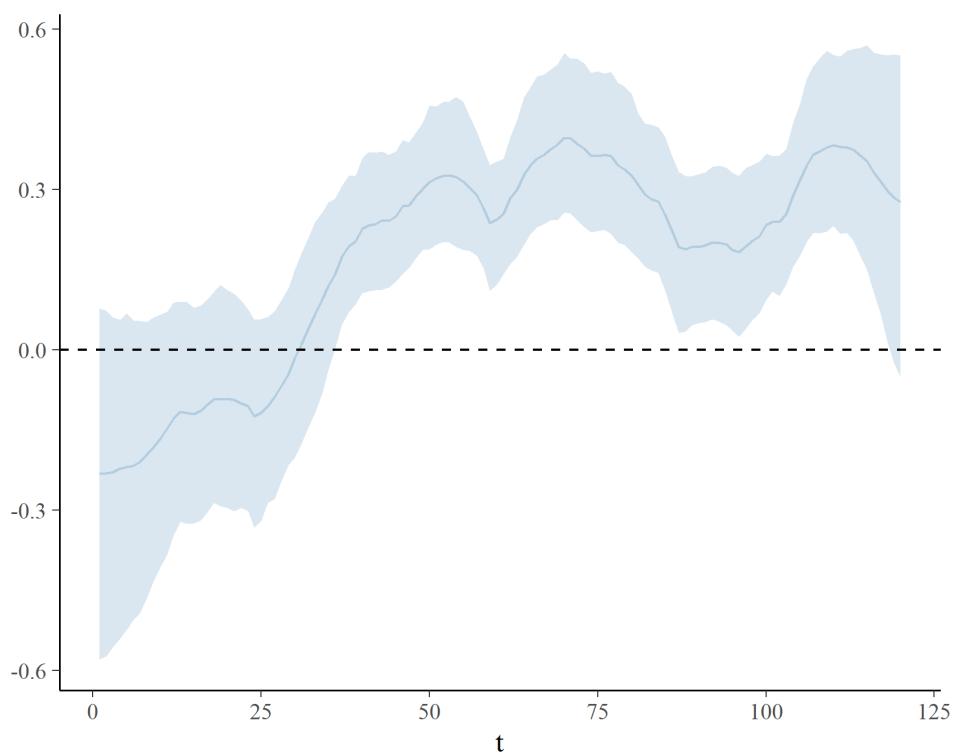


Figura A.55 Resistência SP sulfametoxazol+trimetoprim e venda de sulfametoxazol+trimetoprim: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

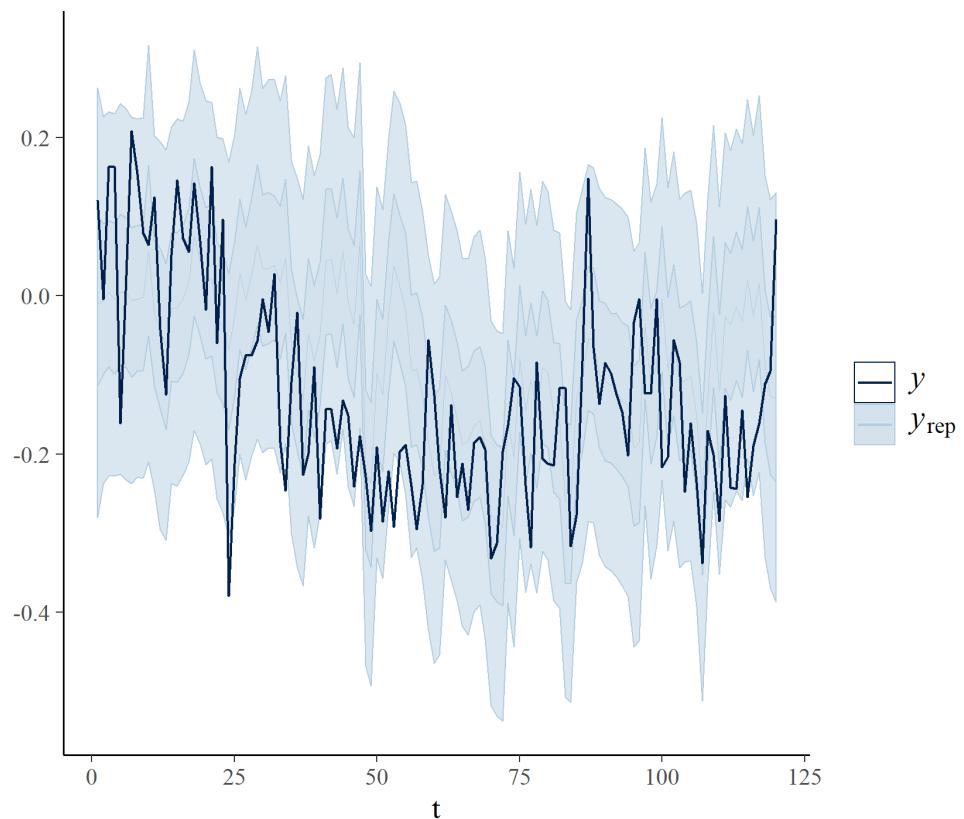


Figura A.56 Resistência SP sulfametoxazol(trimetoprim e venda de amoxicilina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

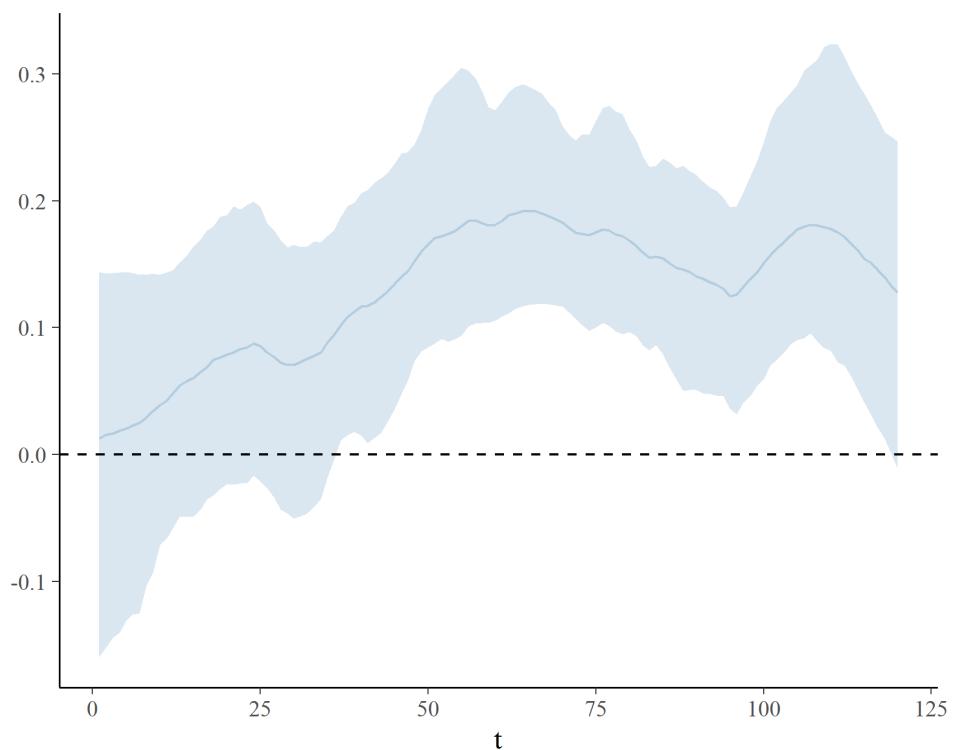


Figura A.57 Resistência SP sulfametoxazol(trimetoprim e venda de amoxicilina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

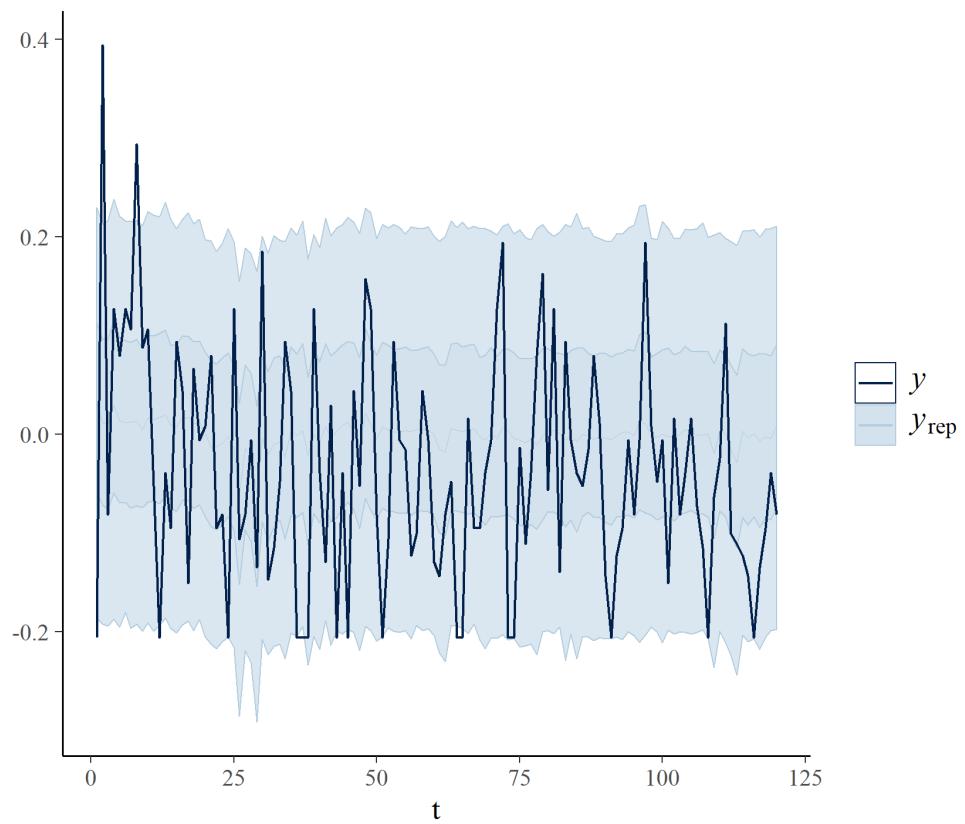


Figura A.58 Resistência SP ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento da resistência ao antimicrobiano e banda de credibilidade obtida pela respectiva distribuição preditiva

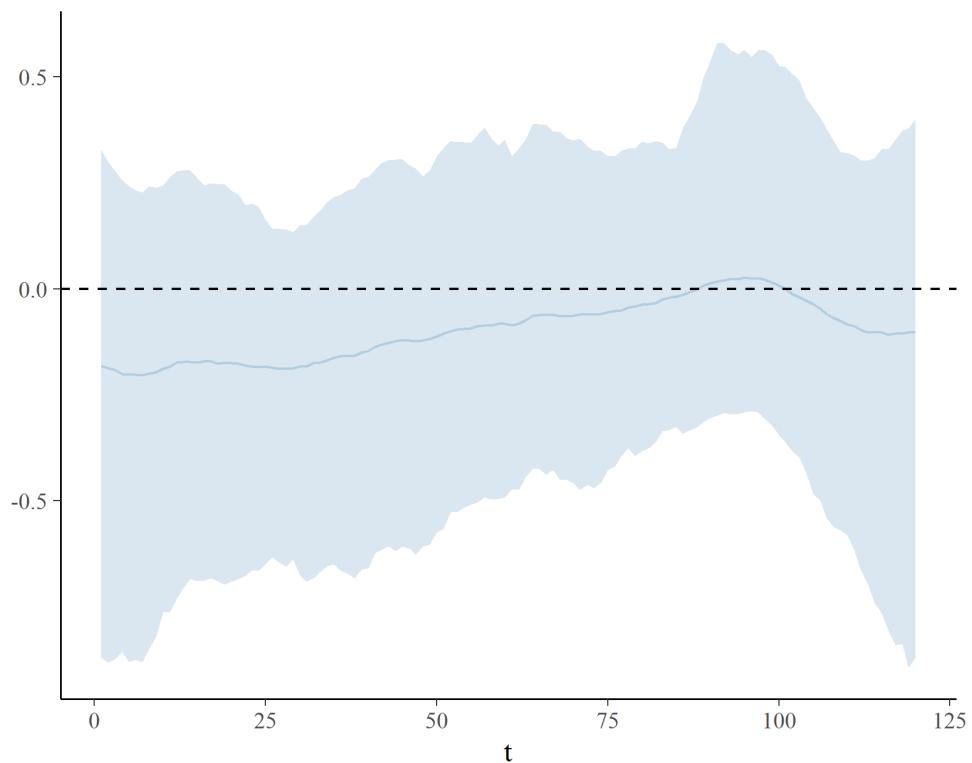


Figura A.59 Resistência SP ceftriaxona e venda de cefalexina: comportamento do parâmetro beta e respectiva banda de credibilidade 95%

APÊNDICE B

TABELAS

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

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

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

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