UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE MEDICINA

JULIA LAURINDO GIACOMINI

PADRÕES DE USO DE ANTIMICROBIANOS NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE EM MUNICÍPIO DO INTERIOR DE SÃO PAULO, BRASIL

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Botucatu
2022

JULIA LAURINDO GIACOMINI

PADRÕES DE USO DE ANTIMICROBIANOS NA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE EM MUNICÍPIO DO INTERIOR DE SÃO PAULO, BRASIL.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Doenças Tropicais.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza.

Botucatu
2022

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Giacomini, Julia Laurindo.
Padrões de uso de antimicrobianos na atenção básica à saúde em município do interior de São Paulo, Brasil / Julia Laurindo Giacomini. - Botucatu, 2022

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Carlos Magno Castelo Branco Fortaleza
Capes: 40000001

1. Anti-Infecciosos. 2. Farmacorresistência bacteriana. 3. Atenção primária à saúde. 4. Farmacoepidemiologia.

Palavras-chave: Antimicrobiano; Atenção primária à saúde; Farmacoepidemiologia; Resistência bacteriana.

EPÍGRAFE

“Eu sei que, às vezes,

a realidade esmaga sonhos,

tira o sono, a paz, a alegria.

Mas, por favor,

não perde a esperança.

O amanhã sempre será melhor,

basta crer e trabalhar

para que ele aconteça.”

(desconhecido)

Eu entrego, confio, aceito e agradeço!

AGRADECIMENTOS COM HISTÓRIA

Em meados de 2018 após uma pequena pausa do mestrado, vem Carlos a me convencer a retomar a pesquisa-ciência, e dar entrada no doutorado. Pois bem - gostaria de negar por diversos motivos lembranças do desgaste do mestrado, ter que conciliar com emprego e me desdobrar no tempo. Porém, gosto de estudar, de desafios, da ciência, pesquisa, aprendizado, inovações e tudo que envolve o conhecimento, de preferência que este seja compartilhado e usado para um todo. Assim recomeço esta trajetória.

Imaginando que seria tudo mais tranquilo eu e Carlos estávamos convencidos de que em 2,5 a 3 anos conseguiríamos finalizar a tese... e assim foi dada a largada, com tudo caminhando muito bem. Em 2018 apresentei projeto de pesquisa e fui aprovada em primeiro lugar na Pós-graduação. Depois vieram momentos das burocracias e ética/pesquisa na Secretaria de Saúde de Botucatu, viabilizando as autorizações e adequações. Realizamos um estudo piloto no Centro de Saúde Escola (Vila dos Lavradores) para ajustar os dados e validar os questionários. Continuamos com um reconhecimento do município, visitas as unidades em que eu me apresentava aos coordenadores da unidade para compreender a logística e disponibilidade de dados em cada serviço, além de mostrar os que seriam requeridos; reuniões com equipe de tecnologia para gerar relatórios da dispensação de antimicrobianos de cada unidade básica de saúde em periodicidade mensal – relatório gerado para o período de Janeiro a Dezembro de 2019. Agradeço ao Ênio (pela ajuda ao gerar relatórios e me enviar). Ao receber planilhas e foi necessário organizar, separar e limpá-las para ter listas confiáveis para cada unidade. Fiz isso cursando simultaneamente as disciplinas do doutorado. Iniciei minha programação de coleta de dados na segunda quinzena de março 2019. Até então tudo parecia estar tudo certo. Porém fora doce ilusão... o que até então idealizava que seria tranquilo comparado com mestrado que gastei borracha de pneu, queimando gasolina, realizando visitas a diversos hospitais de pequeno porte no interior do estado de São Paulo, dormindo em várias cidades, sendo bem recebida na maioria dos lugares, conhecendo, trocando experiências, percebendo as dificuldades de cada lugar, ao iniciar a pesquisa na atenção primaria me trouxe uma outra reflexão e percepção da saúde pública.

E ao longo deste tempo diversos acontecimentos na minha vida, desde a profissionais e pessoais, irei resumir...algumas perdas doloridas ao longo destes anos (na verdade acredito que todos nós perdemos, e a pandemia teve sua contribuição), outros vidas chegaram (Laura e Pedro) e Maitê (outra família que ganhei em Botucatu), ano que passei de enfermeira além da atuação assistencial abrindo meu mundo para gestão, administração e pesquisa de um serviço hospitalar tão repleto de paradigmas e dificuldades que é saúde mental para dependentes químicos em álcool e drogas. Apareceu um olho de peixe no pé e devido a dor e incomodo juntamente com meu irmão um ortopedista e minha amiga Prisicila, resolvemos realizar um cirurgia de excisão que me rendeu ficar de molho uns quatro meses com idas semanais ao hospital estadual para fazer curativo e laser na lesão. Sofri um acidente de carro no dia que tomei a primeira dose da vacina contra a covid-19, tive ferias suspensas (mas mesmo assim sempre aproveitei ao máximo e viajava sempre que possível, mesmo que levasse o computador para assistir uma aula ou digitar os dados coletados), pois a vida tem que ser vivida com intensidade.

Mas retomando, como todos sabem ao final do ano de 2019 foi anunciada a Covid19 na China. Por aqui, acreditávamos que não seria devastador e seguimos rotinas normal de trabalho e vida.

As unidades de saúde lotadas, em algumas unidades que passava por vezes não tinha onde me sentar, ficava pingando de local em local, me adaptava na recepção, cozinha, consultório, sala de reuniões, sala da bagunça, farmácia, sala das agentes comunitárias, sala vacina, por vezes acontecendo reuniões e atendimentos enquanto eu ali revisava os prontuários, quando não aparecia um paciente de álcool e drogas e os profissionais discutiam caso e ou solicitava ajuda, ou por vezes até outros tipos de ajuda, como segurar criança para tomar a vacina.

Cada unidade tinha seu formato de organização dos prontuários físicos, assim precisava me encontrar em cada uma delas, em algumas unidades a recepção retirava os prontuários, outras eu que tinha que procurar, outras procurar e guardar, algumas tinham dia e limite entregando a lista com antecedência. Era uma rotina de carregar e devolver peso, subir escada, agachar e assim foi... o que no início era o planejamento de um ano de coleta foi reduzido para seis meses, tendo em vista fatores complicadores

pessoais (estava sozinha, maioria dos locais não tinha auxilio) e principalmente operacionais (tempo hábil para finalização)..

Em meados de Março a Abril de 2020 explodiu o número de casos de Covid-19 no município, e algumas questões se dificultaram. Onde já não havia sala para coleta de dados a situação piorou. Muitas alas se tornaram isolamentos. Em outros casos a coleta foi facilitada, pois houve a paralisação dos serviços de rotinas (o que com passar dos meses infelizmente tornou um fator negativo complexo em vários âmbitos). A maioria dos profissionais estava com medo e o desconhecimento sobre a doença assombrava a todos de alguma forma, porém para mim houve pontos positivos. A coleta tornou-se mais efetiva com o funcionamento de algumas unidades no período noturno. Mesmo assim o tempo é cruel e se esvai rapidamente. Pude então contar com Priscila Zechel (enfermeira, colega de trabalho, amiga, parceira de tudo na minha vida, companheira e "my soul"), no início estruturando as planilhas, junto ao meu orientador Carlos cogitamos a possibilidade de colocar um aluno de iniciação científica para ajudar na coleta. Porém, além de eu ser metódica e desconfiada, este aluno também teria dificuldades diversas, portanto desistimos da ideia em conjunto.

Vendo meu desespero, minha amiga a Pri se ofereceu para me ajudar, com atividades que iam desde revisar o prontuário, quanto realizar coletas nas unidades de saúde e me ajudar a alimentar os dados na planilha, seja dia ou noite, pós-plantão nas altas madrugadas do plantão para permanecermos acordados, entre viagens, e finais de semana de folga, entre uma taça de vinho e uma série, dividindo até momentos de festas na família e amigos. Após terminar as coletas nas unidades, fomos finalizando de revisar no prontuário eletrônico, e por fim montando as planilhas de dados para as estatísticas e em meados de janeiro de 2022 finalizamos. Minha amada amiga Pri Zechel, muito obrigada por tudo e por tanto sempre, te amo!

Nem preciso dizer que de certa forma perdi meu orientador para pandemia, só o tinha noticias sua por meio da TV, radio e jornal. Minha caminhada junto ao Carlos se iniciou quando nos conhecemos trabalhando no hospital, entre diversas conversas entramos no mundo da pesquisa, e logo em seguida recomecei minha carreira acadêmica com ele, nossa amizade começou a ser construida e se ampliou com o passar dos anos. Hoje, além de um pesquisador, professor e profissional extremamente dedicado que ama o que faz, tenho um amigo em que conversamos sobre todos os assuntos da vida... passamos por diversas situações ao longo destes anos algumas boas outras nem tanto, com alguns percalços na caminhada... mas o

que é a vida sem "perrengues", no fim fica tudo bem e tudo dá certo de alguma forma. Gratidão, Cá!

Agradeço a Deus!

Aos meus pais e minha familia, por sempre me apoiarem, pelo amor incondicional, por sempre estarem ao meu lado e acreditarem em mim.

Aos meus amigos e colegas, obrigada pelas palavras de carinho e motivação.

Ao Prof. Dr. Cassiano Victória, obrigada pela disponibilidade e atenção em nos ajudar com a análise espacial e geoprocessamento desse projeto.

A Prof. Dr. Erika Alessandra Pellinson Nunes da Costa pela disponibilidade, atenção e paciência em nos ajudar com a classificação desse projeto ("tabela era cruel"). Obrigada pelas palavras de incentivo e positividade.

À Secretaria da Saúde de Botucatu, OS -Saúde Pirangi , as unidades de saúde e profissionais, e aos indivíduos do projeto, obrigada sem vocês isto não seria possível.

A Tatiane e aos funcionários da Pós-Graduação e do Departamento de Doenças Tropicais e Diagnóstico por Imagem, obrigada pelo auxílio e atenção.

À coordenadoria e ao programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, pela confiança em meu trabalho.

À todos que de alguma maneira durante esta fase seja em palavras, gestos, comida, orações, energia... dedicadas a mim, Gratidão!

Sumário

Resumo ... 8
Palavras-chave ... 9
Abstract ... 10
Key words ... 11
Introdução ... 13
A resistência a antimicrobianos em patógenos da comunidade ... 13
Estudos nacionais abordando resultados microbiológicos na comunidade ... 19
Estudos sobre uso da antimicrobianos na atenção primária ... 21
Medidas de controle de prescrição não-hospitalar de antimicrobianos ... 24
A atenção primária à saúde no Brasil ... 26
Relevância do uso apropriado de antimicrobianos na atenção primária ... 28
A atenção primária à saúde no município de Botucatu ... 31
Justificativa do projeto ... 34
Objetivos ... 37
Objetivos gerais ... 37
Objetivos específicos e complementares ... 37
Metodologia ... 39
Delineamento e unidades de pesquisa ... 39
Local e período do estudo ... 39
Procedimentos operacionais e coleta de dados ... 39
Dados microbiológicos ... 40
Índice de comorbidades de Chalrson ... 41
Quantificação do uso de antimicrobianos ... 42
Análise de uso apropriado ... 42
Georreferenciamento ... 43
Entrevista com médicos atuando em UBS ... 43
Resultados ... 47
Farmacoepidemiologia da dispensação de antimicrobianos ... 47
Análise do uso apropriado e erros de prescrição ... 52
Microbiologia das infecções ... 59
Formação de médicos para prescrição de antimicrobianos ... 59
Discussão ... 62
Conclusão ... 68
Referências ... 70
Anexos ... 89

Resumo

Introdução: O uso de antimicrobianos representou um avanço terapêutico considerável, mas tem como efeito indesejável o crescimento da resistência bacteriana. Uma proporção relevante desse uso ocorre em ambulatórios e na atenção básica (também chamada atenção primária à saúde). Faltam estudos que abordem de forma ampla esse uso (em termos quantitativos e qualitativos). O objetivo deste estudo compreender a prescrição de antimicrobianos e o impacto do seu uso na atenção básica de saúde.

Metodologia: Realizamos um estudo epidemiológico ecológico misto (transversal e prospectivo) para avaliação dos padrões de prescrição e dispensação de antimicrobianos e resultados de exames microbiológicos realizados em 18 Unidades Básicas de Saúde (UBS/USF) do município de Botucatu (SP). Resumidamente foram realizados: (i) quantificação do uso (através dos indicadores do sistema Anatomical Therapeutical Chemical / Defined Daily Dose (ATC/DDD); (ii) caracterização qualitativa de prescrições (apropriadas x não apropriadas); (iii) análise de agrupamentos para identificar padrões de prescrição e sua distribuição espacial; (iv) estudo do conhecimento e atitudes de médicos prescritores nas UBS.

Resultados: Em 2019, foram identificadas 33.262 dispensações de antimicrobianos, das quais 27.495 (82,7%) envolviam agentes sistêmicos. A dispensação total de agentes sistêmicos foi de 146.385,60 Doses Diárias Definidas (DDD) por 100.000 habitantes. Os medicamentos mais dispensados foram Amoxicilina (81.716,33), Cefalexina (25.843,20), Metronizadol (13.546,11) e Norfloxacina (11.094, 12). Em análise de *cluster*, o padrão de prescrição de antimicrobianos foi semelhante em um grupamento de UBS que se localizavam em regiões periféricas ou rurais do município. Dentre as 27. 495 instâncias de prescrição (IP) identificadas, somente 2.410 continham informações de prontuário suficientes para caracterização qualitativa. Destas, 60,10% apresentavam alguma inadequação, sendo metade destas o uso desnecessário. Idosos acima de 80 anos, tratamento de faringite e uso de penicilinas e quinolonas foram fatores estatisticamente associados a inadequações na análise multivariada. Por outro lado, UBS localizadas em áreas de vulnerabilidade social ou pertencentes ao *cluster* periférico apresentavam menor ocorrência de erros.

Conclusão: A prescrição e a dispensação de antimicrobianos em atenção primária de saúde são intensas, com inadequações em quase dois terços dos casos. Curiosamente, a localização de unidades em regiões periféricas de baixa renda está associada a menor ocorrência de erros de prescrição.

Palavras-chave

Antimicrobiano, Atenção Primária à Saúde, Farmacoepidemiologia, Resistência Bacteriana.

Abstract

Introduction: The use of antimicrobials represented a considerable therapeutic advance, but the undesirable effect is the growth of bacterial resistance. A relevant proportion of this use occurs in outpatient clinics and in primary care. There is a lack of studies that broadly address this use (in quantitative and qualitative terms). The objective of this study is to understand the prescription of antimicrobials and the impact of their use in primary health care.

Methodology: We carried out a mixed-design epidemiological study (cross-sectional and prospective) to evaluate the patterns of prescribing and dispensing antimicrobials and the results of microbiological tests performed in 18 Basic Health Units e Family Health Units (BHU/USF) in the city of Botucatu (SP). Briefly, the following were performed: (i) quantification of use (through indicators of the Anatomical Therapeutical Chemical/ Defined Daily Dose (ATC/DDD) system; (ii) qualitative characterization of prescriptions appropriateness; (iii) identification of prescription patterns and their spatial distribution; (iv) a small study the knowledge and attitudes of prescribing physicians in the BHU.

Results: In 2019, 33,262 dispensations of antimicrobials were identified, of which 27,495 (82.7%) involved systemic agents. The total dispensing of systemic agents was 146,385.60 Defined Daily Doses (DDD) per 100,000 inhabitants. The most dispensed medications were Amoxicillin (81,716.33), Cephalexin (25,843.20), Metronidazole (13,546.11) and Norfloxacin (11,094.12). In cluster analysis, the pattern of antimicrobial prescribing was similar in a group of BHU that were located in peripheral or rural regions of the city. Among the 27,495 instances of prescription (IP) identified, only 2,410 contained enough medical recorded information for qualitative characterization. Of these, 60.10% had any inadequacy, half of which were unnecessary use. Elderly people over 80 years of age, treatment of pharyngitis and use of penicillins and quinolones were factors statistically associated with inadequacies in the multivariable analysis. On the other hand, UBS located in areas of social vulnerability or belonging to the peripheral cluster had a lower occurrence of errors.

Conclusion: The prescription and dispensing of antimicrobials in BHU are intense, with inadequacies in almost two thirds of the cases. Interestingly, the location of

units in low-income peripheral regions is associated with a lower occurrence of prescription errors.

Key words

Antimicrobial, Primary Health Care, Pharmacoepidemiology, Bacterial Resistance.

Introdução

Introdução

A resistência a antimicrobianos em patógenos da comunidade

Cada vez mais, os medicamentos vêm sendo tratados como bens de consumo, e não como bens de serviço básicos para auxiliar na promoção da saúde[1]. Os antibióticos sempre foram considerados uma das maravilhas descobertas do século XX, mas o outro lado da moeda é o aumento da resistência de microrganismos em hospitais, comunidades e no ambiente, concomitante ao seu uso. A Resistência a Antimicrobianos (RAM) ocorre devido à interação natural entre microrganismos no meio ambiente[2], mas o aumento de sua incidência pode ser decorrente de uma série de fatores, tais como o alto consumo de antimicrobianos e seu uso inadequado; a falta de informação da população; a utilização excessiva de antimicrobianos na agropecuária; e a poluição do meio ambiente causada pelo despejo de resíduos de medicamentos no solo ou na água, uso de água não tratada; ausência de higiene em geral para as pessoas e animais. Esta situação é complicada pelo pouco acesso a medicações, vacinas e diagnósticos.[3-8]

A expressão resistente refere-se a aqueles microrganismos cujo crescimento e multiplicação não se afeta pelas concentrações do antimicrobianos correspondente, no sangue ou tecido. Outra definição engloba aqueles que possuem mecanismos de resistência específicos para o agente estudado ao qual não havia uma resposta clínica adequada quando usado como tratamento. A pode ser transferida por diversas formas, e pode se disseminar entre microrganismos de uma mesma população ou diferentes populações.[9]

A RAM tornou-se uma preocupação global nas últimas décadas. Mesmo na mídia há contínua divulgação sobre o surgimento das “superbactérias” e suas diversas formas de evolução, bem como as extraordinárias capacidades genéticas dos micróbios se beneficiaram do uso excessivo de antibióticos, desenvolvendo múltiplos mecanismos de resistência. Esse fenomeno biológico se deve à imensa plasticidade genética e capacidade de evolução, somadas à pressão seletiva, resultando na diminuição da sensibilidade a diversos antibióticos. Estes se tornam

cada vez menos eficazes, sendo o arsenal anti-infeccioso progressivamente mais restrito.[10]

Alexandre Flemming, que descobriu a penicilina, fez a previsão de que...

> *"... pode chegar o momento em que a penicilina pode ser comprada por qualquer pessoa nas lojas. Depois, há o perigo de que o homem ignorante possa facilmente se submedicar e, ao expor seus micróbios a quantidades não letais da droga, torná-los resistentes."* [11]

A diminuição da eficácia dos antimicrobianos levanta sérias preocupações para a saúde humana. A RAM é reconhecida como uma grave ameaça à saúde pública global e ao desenvolvimento sustentável. Reduzir a resistência a antimicrobianos – particularmente antibióticos – tornou-se uma prioridade global, pois a eficácia decrescente dessas substâncias anteriormente tidas como garantidas torna visível a vulnerabilidade de nossos sistemas de saúde, economia e segurança.[12,13]

Um relatório encomendado pelo governo do Reino Unido estimou que 700.000 pessoas morreram devido à RAM em 2015, com a maioria dessas mortes ocorrendo em países de baixa e média renda. Tais achado sugerem 10 milhões de pessoas poderiam morrer anualmente até 2050 superando os números para câncer, diabetes e acidentes de trânsito (Figura 1)[14] Em outro estudo global, estimou-se que cerca de 1,2 milhão de pessoas morreram em 2019 devido a infecções bacterianas resistentes antibióticos.[15] Como esperado, o impacto será cada vez mais intenso em países em desenvolvimento, especialmente aqueles localizados na Ásia e África (Figura2).[16]

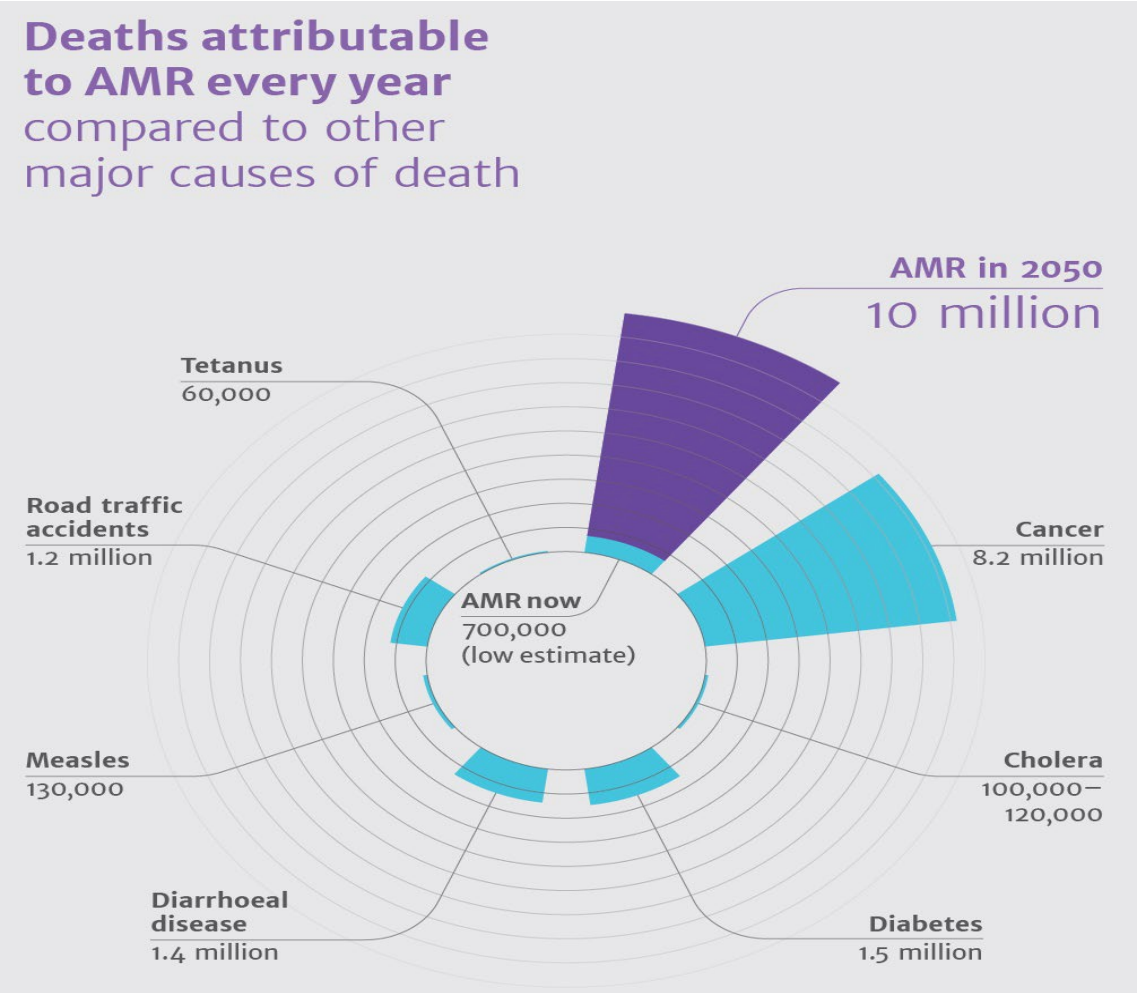


Figura 1 Número anual de mortes por causas diretas em 2050 (Estimativa de O´Neil, 2014).[14] AMR, *Antimicrobial resistance* (resistência microbiana).

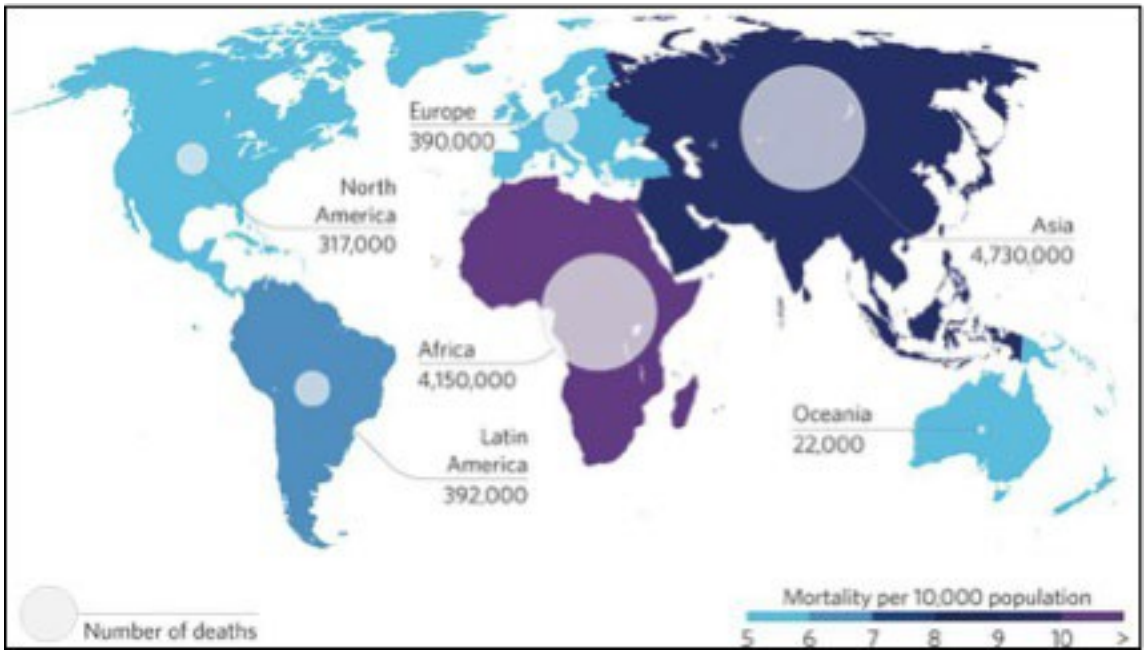


Figura 2. Número de mortes anuais diretamente ligadas à resistência microbiana por continentes (estimativa para 2050) (Fonte: Sugden et al, 2016).[16]

O reconhecimento da crise da resistência antimicrobiana foi amplamente divulgado por um documento da Sociedade Americana de Doenças Infecciosas (IDSA, *Infectious Diseases Society of America*) denominado "Bad bugs, No drugs, No ESKAPE". ESKAPE designa as bactérias de maior preocupação, estas são apresentadas no Quadro 1, em conjunto com seus mais preocupantes padrões de resistência.[17]

Quadro 1. Microrganismos MDR de grande preocupação atual (patógenos ESKAPE) e padrão de resistência mais relevante. *Bacilos Gram-negativos.

INCIAL	BACTÉRIAS	PADRÃO DE RESISTENCIA
E	*Enterococcus faecium*	*Vancomicina*
S	*Staphylococcus aureus*	*Meticilina/Oxacilina*
K	*Klebsiella spp**	*Cefalosporinas Carbapenêmicos*
A	*Acinetobacter baumannii**	
P	*Pseudomonas aeruginosa*	
E	*Enterobacter spp**	

Estudos que cercam esta temática são frequentemente conduzidos em hospitais, onde existe uma diversificada literatura estimando os efeitos da RAM na incidência de mortes, tempo de internação hospitalar e custos de saúde. Também nesses hospitais, em geral de grande porte, há programas de auditoria (stewardship) da prescrição médica.[14,18-23] O termo Stewardship, sem uma tradução específica, vem sendo introduzido como um conceito da gestão clínica do uso de antimicrobianos, por meio de uma seleção otimizada da terapia, relacionadas com sua duração, dose e via de administração. Priorizando, especialmente, as atividades realizadas por um equipe interdisciplinar, treinado, motivado, com linguagem comum e com apoio institucional, segundo políticas e objetivos definidos de acordo com padrões internacionais de segurança do paciente. [24,25]

Programas de gerenciamento do uso de antimicrobianos ou programas de Stewardship tem por objetivo principal de otimizar a prescrição de antimicrobianos nos serviços de saúde para garantir o efeito farmacoterapêutico máximo, reduzir a ocorrência de eventos adversos (EA) nos pacientes, prevenir a seleção e a disseminação de microrganismos resistentes, assim diminuir os custos da assistência.

Entretanto, apesar dos programas de Stewardship apresentarem grande impacto clínico e, secundariamente, econômico para o cenário assistencial hospitalar, a maior parte das prescrições de antimicrobianos é feita fora deles, em especial nos serviços de atenção básica, como as Unidades Básicas de Saúde (UBS), e o maior consumo desses medicamentos ocorre na comunidade em geral e cada vez mais esta realidade da RAM vem também sendo comumente encontrada em ambientes comunitários locais onde a vigilância é mínima e os dados são incipientes[26,27]. A ANVISA[28,29] recentemente promoveu a implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos nos serviços de saúde brasileiro – Sterwarship Brasil, e a prescrição de antimicrobianos em serviços como as UBS tem sido uma preocupação, especialmente pela dificuldade em garantir a sua utilização correta (dose e duração do tratamento) pelos pacientes. Desta maneira, é fundamental a implementação de ações de promoção do uso correto de antimicrobianos na atenção básica, como por exemplo:

- ✓ Elaboração e implantação de protocolos para diagnóstico e tratamento das infecções mais prevalentes;
- ✓ Educação dos profissionais da saúde;
- ✓ Educação dos pacientes/familiares/cuidadores.

O fato é que atualmente algumas das bactérias que antes eram encontradas somente em pacientes nos leitos de hospitais, estão presentes fora desse ambiente. As bactérias têm ampliado seu espectro de resistência com o passar dos anos, como cocos Gram-positivos, os Gram-negativos, além de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR), bacilos fermentadores ou não de glicose e bactérias de diversos outros grupos heterogêneos[30-32]

Dentre esses patógenos, os bacilos Gram-negativos (BGN) sobressaem pela grande incidência no Brasil[33] e resistência simultânea a múltiplas classes de antimicrobianos, o que tem preocupado a comunidade científica de modo mais acentuado nos últimos anos. Um número menor de novos antibióticos tem surgido com ação contra BGN, se comparados àqueles direcionados aos cocos Gram-positivos.[34]

Exemplos de patógenos resistentes implicados em infecções comunitárias são os pneumomococos (*Streptococcus pneumoniae*) resistentes à penicilina,[35] gonococos (*Neisseria ghonorreae*) resistentes a penicilinas e quinolonas,[36] e o temido CA-MRSA (Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*).[37,38] e as β-lactamases de espectro estendido (ESBLs), que conferem resistência a todas as penicilinas e maioria das cefalosporinas (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis* e outras bactérias da família *Enterobacterias*) e também bactérias como *Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii.* [39,40]

Na Atenção Primaria de Saúde (APS) a Infecção do trato urinário (ITU) é comum, e a *E. coli* é o microrganismo que mais frequentemente causa esta infecção (sendo identificada em cerca de 60% a 90% dos casos) seguida por *K. pneumoniae (7,9%), Enterococcus spp. (6%), Pseudomonas aeruginosa (5%) e o P. mirabilis* (5,2%).[41,42] Tais resultados, como veremos adiante, são corroborados por diversos estudos realizados em laboratórios de microbiologia de diferentes regiões do Brasil.

Estudos nacionais abordando resultados microbiológicos na comunidade

Um levantamento realizado em São Luís – MA [43] analisou a identificação de microrganismos e o perfil de sensibilidade dos exames de uroculturas em infecções supostamente adquiridas na comunidade. Foram isolados 622 microrganismos, as principais *E. coli (45,8%), A. baumannii (7,4%) e K. pneumoniae (*5,9%). Em relação ao perfil de resistência bacteriana aos antimicrobianos, verificou-se uma maior resistência ao sulfametoxazol/trimetoprima, seguido da tetraciclina, ampicilina e levofloxacino.

Outro estudo realizado nas APS no Distrito Federal[44] com gestantes, identificou a *E.coli* como o mais frequente das 63 amostras de urina analisadas no período, a Ampicilina foi identificada como tratamento ineficaz e foi sugerida a necessidade da urocultura e antibiograma para um tratamento efetivo de acordo com cada região.

Em Caruaru (PE)[45], pesquisa incluindo mulheres encontrou ocorrência de *E. coli* de 60,78% comparável ao que foi relatado em estudos realizados em outros Estados brasileiros, como Ceará[46], Minas Gerais[47], Paraná[48] e Goiás[49]. As proporções de 11,76% para *Klebsiella sp.*, 9,80% para *Proteus sp.* e de 1,96% para *Staphylococcus* coagulase negativa, também são semelhantes aos estudos citados. Os antibióticos que se mostraram indicados para o tratamento de infecção urinária causada por *E. coli* foram a amoxicilina/ácido clavulânico e nitrofurantoína. Os demais uropatógenos foram sensíveis à ciprofloxacina e à nitrofurantoína.

Em outro artigo, de Curitiba (PR), isolados de E. coli apresentaram altas taxas de resistência a ampicilina, trimetoprim-sulfametoxazol e quinolonas.[50] O mesmo estudo identificou aumento na proporção de casos em indivíduos do sexo masculino, especialmente nas faixas etárias mais elevadas. Nos dois últimos anos, surgiram relatos de ITU-AC causadas por enterobactérias produtoras de ESBL, fenômeno que elimina as cefalosporinas como agentes terapêuticos e aumenta a necessidade de terapia hospitalar com antimicrobianos de amplo espectro, tais como os carbapenêmicos.[51-53]

Em Florianópolis (SC) foram avaliadas 1035 uroculturas positivas de pacientes ambulatoriais. A amostra era predominantemente de pacientes femininas (89,66%) com achado de bactérias Gram-negativas, especialmente *E. coli* (77,10%), *P. mirabilis* foi significativamente mais prevalente em homens e meninos de 1 a 5 anos. A espécie *E. coli* foi significativamente mais prevalente no sexo feminino e apresentou maior perfil de resistência. As quinolonas foram associadas com maiores frequências de resistência em homens e entre idosos.[54]

Estudos sobre uso da antimicrobianos na atenção primária

Os resultados apresentados acima apontam para a tendência – observada em âmbito global – de aumento da incidência de resistência, especialmente entre uropatógenos. De forma paralela, temos também alguns levantamentos de uso ambulatorial de antimicrobianos no Brasil, especialmente na Atenção Primária à Saúde (APS).

Em Teresina (PI), foram analisadas 2.232 prescrições de antimicrobianos naAPS. Esse levantamento teve como resultado a inexistência de informações sobre a concentração (43,7%), a posologia (39,9%) e o tempo de tratamento (36,8%). Foi observado que o metronidazol foi o antimicrobiano mais prescrito nas receitas (63,4%), seguido pela amoxicilina (19,3%), o que vai de encontro à literatura nacional e internacional.[55- 58]

Em um outro estudo realizado no mesmo município, sob outra perspectiva, que foi analisada a distribuição e os custos de antimicrobianos na APS, identificou três antimicrobianos mais distribuídos nas UBS: a Amoxicilina (47%), o Metronidazol e a associação entre o Sulfametoxazol/Trimetoprima. A amoxicilina é o antimicrobiano que está em evidência nos Centro Atenção Psicossocial - CAPS (75%), do município Teresina, sendo observada uma irregularidade na distribuição de antimicrobianos por zona do município, sem diferença significativa dos custos financeiros. As infecções respiratórias eram as mais frequentemente diagnosticadas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS), correspondendo a 52,2% dos quadros respiratórios. O tratamento de tais infecções envolveu antibioticoterapia empírica em 95,5% das vezes, sem a solicitação prévia de cultura antimicrobiana, com destaque para o uso da amoxicilina (85%).[59]

Um estudo realizado em Leópolis (PR), fez um comparativo entre os antibióticos prescritos e a sazonalidade, observou-se que nos meses de inverno além da quantidade de prescrições de antibióticos serem o dobro, se destacou a amoxicilina e Azitromicina, para o tratamento de infecções respiratórias aguda (IRA).[60] Comparando este estudo com um realizado em Bagé (RS), o resultado diferencia apenas no uso do antibiótico sendo a amoxicilina a mais prescrita.[61] Como principal fator de morte no mundo e terceiro no Brasil, uma revisão de literatura que abordou a resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade e atenção primaria, houve ausência de resultados robustos no Brasil.

Com relação a estudos internacionais corroboram com dados dos microrganismos (Streptococcus pneumonia, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenza, mycoplasma pneumonia) e sua resistência a macrolideos, quinolonas, ceftriaxona e penicilina tendo uma variabilidade de acordo com cada país.[62,63]

Não podia deixar de citar que com o surgimento da pandemia do Covid-19, a Azitromicina se tornou um objeto de discussão, pois observou-se uma elevação na dispensação deste medicamento, mesmo sem a comprovação da eficácia sobre a COVID-19, causando preocupação, pois seu uso exagerado pode contribuir para resistência bacteriana, além dos eventos adversos e interações medicamentosa.63 Vale salientar que a Azitromicina é um antibiótico da subclasse dos macrolideos com variado emprego farmacoterapêutico, especialmente no tratamento de infecções bacterianas e respiratória.[64]

O consumo mundial de antibióticos aumentou 65%, principalmente em países de baixa e média renda, estima-se que 80% das prescrições ocorram em APS e 90% do seu uso na comunidade. Um estudo brasileiro equiparou o consumo de antimicrobianos hospitalar com a APS.[65,66] Á exemplo disto, estudo realizado no estado do Rio de Janeiro, Brasil, constatou que a maior parte dos custos com antimicrobianos advinham da Atenção Primária, e não da assistência hospitalar.[67]

Sabe-se que na APS os antimicrobianos, são prescritos para situações em que clinicamente não são indicados tais como resfriado comum, dor de garganta, otite media aguda, bronquite e sinusite aguda, causadas por agente virais [68], podem ser influenciadas por situações de incerteza do diagnóstico, em decorrência da dificuldade de acesso a exames complementares, falta de acompanhamento de longo prazo com queixas pontuais, o não retorno a consulta, avaliação de condutada terapêutica e seus desfechos, sendo empiricamente tratados na sua grande maioria.[69]

Segundo a Intercontinental Marketing Services Health (IMS Health) o Brasil é umas das nações que representam dois terços do crescimento farmacêutico global, sendo que os antimicrobianos preenchem um largo espaço nesse percentual, representando um dos fármacos mais consumidos no país.[30] A resistência microbiana apresenta um custo gigantesco, tanto economicamente quanto para a saúde e a vida humana, considerando a relevância deste tema e da contribuição da APS para esse problema, existe a necessidade de compreender a prescrição não hospitalar, o gerenciamento de resistências microbiana conforme

contexto local, estabelecer um padrão no uso de antibióticos, os resultados pode subsidiar ações educativas promovendo o uso racional de antimicrobianos diminuindo ainda os custos para o Sistema de Saúde.

Medidas de controle de prescrição não-hospitalar de antimicrobianos

A Constituição Federal de 1988, em seu 196º Artigo, estabelece que "a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que constituem na redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação".[70]

Para assegurar a promoção, proteção e recuperação da saúde, foram estabelecidas certas condições pela Lei Orgânica no 8.080 de 19 de setembro de 1990, que incluem o acesso universal aos serviços e ações de saúde, o que garantiria a integralidade deste acesso. Desse modo, a assistência terapêutica integral, inclusive a farmacêutica, é parte integrante dos objetivos do SUS.[71]

A ANVISA foi criada em 1999 pela Lei número 9782 como uma autarquia sob regime especial, que tem sede e foro no Distrito Federal, mas se capilariza em todo território nacional. É agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde do Brasil, mas gozando de relativa autonomia administrativa.[72] Além de regular a produção e comercialização de medicamentos (incluindo os antimicrobianos), a ANVISA incorporou ações programáticas como o controle da infecção hospitalar e da resistência antimicrobiana.[73]

Os medicamentos são fundamentais para a prestação dos serviços em saúde, sendo seu uso irracional considerado como um grande desafio para a maioria dos países, pois está associado diretamente com a resistência antimicrobiana. O uso indiscriminado de antimicrobianos tornou-se um alerta para que os países preocupassem em promover o uso racional dos medicamentos, ou seja, em doses e quantidades exatas para seu tratamento e no menor custo possível.[74] O fracionamento de medicamentos possibilita que a dispensação de medicamentos seja na quantidade exata proposta na terapêutica prescrita pelo profissional habilitado. Dessa forma, evita o desperdício do medicamento e, consequentemente, as sobras dos fármacos.[75-77] É uma atividade regulamentada pela RDC 80/2006 da ANVISA.[78]

No sentido de combater possíveis resistências advindas do uso indiscriminado de antibióticos, a ANVISA em 26 de outubro de 2010 foi expediu a RDC 44, que "dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias

classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição médica, isoladas ou em associação e dá outras providências." Esta RDC foi complementada posteriormente pela RDC 20 de 05 de maio de 2011, que, por sua vez, "estabelece os critérios para a prescrição, dispensação, controle, embalagem e rotulagem de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos de uso sob prescrição, isoladas ou em associação."[79,80]

A partir de então, passou-se a exigir a retenção da segunda via da receita médica (ou odontológica) no ato da venda de antimicrobianos, com a devolução da primeira via ao paciente. Além disso, apresentava obrigatoriedades relacionadas à receita: legibilidade, ausência de rasuras, nome, assinatura e registro profissional

do médico ou dentista. Por fim, tornou-se mandatório às farmácias a identificação do usuário e do comprador do medicamento.[81]

Não resta dúvida sobre o quanto foram oportunas as RDC 44/2010 e RDC 20/2011. Estudos publicados recentemente demonstraram sua efetividade em frear a venda de antimicrobianos, consequentemente a alta contribuição para a prevenção da automedicação. É interessante notar que essa resolução teve impacto sobre o a compra de antibióticos em farmácias privadas, enquanto a dispensação em outros modelos (exemplo, em Unidades Básicas de Saúde e outras instâncias do Sistema Único de Saúde) permanece estável (e talvez com leve tendência a redução).[82,83]

O Brasil encontra-se na quarta posição do ranking mundial de consumo de medicamentos, sendo que 40% é representado pela venda de antibióticos. Tal fato deve-se à introdução de medicamentos genéricos, que possibilitou o acesso a fármacos de baixo custo[84], tornando a automedicação e consumo de antibióticos sem prescrição médica uma prática comum entre os brasileiros, pois a população tem associado diversos sintomas, como a febre, com a necessidade ao uso de antibióticos, levando o uso indiscriminado.[85] A automedicação é a prática de ingerir fármaco sem um acompanhamento ou aconselhamento médico ou de um profissional da saúde qualificado.[86] Pela dificuldade de acesso aos serviços de saúde, cerca de 80 milhões de brasileiros são adeptos a se automedicar, tornando o Brasil o quinto país do mundo que mais se automedica.[87]

A Atenção Primária à Saúde no Brasil

O direito à saúde foi reconhecido internacionalmente em 1948, quando da aprovação da Declaração Universal dos Direitos Humanos pela Organização das Nações Unidas. Na Conferência Internacional sobre cuidados primários à saúde, realizada em 1978, a Declaração de Alma-Ata reafirmou a saúde como um direito humano universal.[88]

No Brasil, após a Reforma Sanitária na década de 1970, aconteceu em 1986 a VIII Conferência Nacional de Saúde. Dois anos mais tarde, a Constituição da República anunciou em defesa dos direitos universais, as garantias para sistematizar as ações e os serviços de saúde inscritos pela universalidade do acesso, equidade e integralidade da assistência em um Sistema Único de Saúde (SUS).[89- 91]

Durante os anos 1980 e 1990, as propostas para APS no sistema de saúde brasileiro divergiam em muitos aspectos das reformas realizadas em boa parte dos países latino-americanos. Com discussões sobre o modelo assistencial, a tendência nacional para enfrentar as iniquidades sociais e ampliar o acesso aos serviços de saúde. A principal atribuição da APS, é ser primeiro contato para o cuidado e proporcionar o acesso integrado a outros recursos especializados no sistema de serviços de saúde. Uma condição importante para o bom funcionamento da APS é a integração desta com os serviços dos demais níveis de complexidade, propondo a resolução do problema apresentado pelo paciente.[92]

Os cuidados em saúde podem ser divididos em níveis de assistência. O nível primário é o primeiro nível de atenção em saúde e se caracteriza por um conjunto de ações de saúde, no âmbito individual e coletivo, que abrange a promoção e a proteção da saúde, a prevenção de agravos, o diagnóstico, o tratamento, a reabilitação, a redução de danos e a manutenção da saúde com o objetivo de desenvolver uma atenção integral que impacte positivamente na situação de saúde das coletividades.[93] O nível secundário é representado por um atendimento particularmente necessário à recuperação da saúde. Já o terceiro nível apresenta uma alta especialização e normalmente o paciente chega após passar pelos níveis anteriores.

Em termos normativos, a APS ganhou destaque na política nacional de saúde a partir da edição da Norma Operacional Básica do Sistema Único de Saúde - NOB SUS 01/96. Em termos históricos, as primeiras iniciativas do Ministério da Saúde dedicadas à alteração na organização o da atenção à saúde com ênfase na atenção primaria surgiram no momento em que foram estabelecidos o Programa de Agentes Comunitários de Saúde (Pacs), em 1991, e o Programa Saúde da Família (PSF), em 1994. O Pacs e posteriormente o PSF surgem com o intuito de estimular os municípios a assumirem alternativas de organização em âmbito local, especialmente aqueles municípios pequenos, sem nenhuma ou com exígua rede de serviços de saúde. Os diferentes momentos e formas de gestão da saúde nos municípios têm reflexos significativos na pluralidade de implantação do PSF e de organização da atenção básica, tornando-se principal modelo de assistência.[94-97]

O fato é que este nível de atenção possui o maior potencial para estimular o empoderamento dos indivíduos e famílias, favorecendo o conhecimento do seu direito à saúde e o seu engajamento no processo de cuidar. Este engajamento é considerado atualmente como elemento importante para a prevenção das Infecções Relacionadas à Assistência a Saude - IRAS.[98]

Relevância do uso apropriado de antimicrobianos na atenção primária

A APS é a porta de entrada dos usuários no sistema de saúde e está inserida nas UBS, às quais compete a promoção e a proteção da saúde, na ótica da integralidade, priorizando as demandas e necessidades, como as infecções.[99] Onde existe capacidade para a resolução de grande parte dos problemas por eles apresentados e portanto um cenário relevante de prescrição de antimicrobianos.[100]

A literatura internacional tem abordado dilemas e desafios para o uso de antimicrobianos na atenção básica ou primária. Alguns deles merecem citação, como uso de antimicrobianos para tratamento de infecções presumivelmente bacterianas de vias respiratórias altas (otites, faringites)[101-104], infecções do trato urinário[105,106], de pele e partes moles[107] e gastroenterites.[108] Nesses casos, chama atenção a frequente disparidade entre os padrões de prescrição e as recomendações dos guias terapêuticos baseados em evidência.[109,110] Outro erro comum é a utilização de antimicrobianos para tratamento de infecções virais, como resfriados e influenza.[111,112]

Uma rápida busca na base PubMed/Medline, realizada em 15/08/2022, com os termos "(antimicrobial use) AND (primary care) AND (appropriateness) AND (antimicrobial resistance)", identificou 604 artigos originais. A maior parte deles é oriunda de países desenvolvidos, mas há estudos isolados daqueles em desenvolvimento, como Sérvia[113], Malásia[114] e China.[115] Somente dois estudos brasileiros foram identificados. Um deles abordando o uso inadequado de antimicrobianos em crianças com influenza [112]e outro analisando de forma geral a prescrição de medicações injetáveis e antimicrobianos em atenção básica em um distrito de Belo Horizonte (MG).[116]

A escolha errada do antibiótico que será usado para tratar uma infecção aumenta drasticamente a morbidade e a mortalidade da população, principalmente quando a infecção é mais grave e ameaça a vida, não há um gerenciamento efetivo em relação as infecções comunitárias no primeiro nível de atenção à saúde, sendo ainda realizado de forma empírica baseado apenas nos sinais e sintomas do paciente, ao invés da cultura bacteriana ou antibiograma.[118]

Esse cenário se agrava quando se percebe que o ambiente não-hospitalar no Brasil é ausente de vigilância sobre o uso racional de medicamentos, o que favorece, consideravelmente, o seu uso empírico e exacerbado, levam há fatores que favorecem para uso errôneo de antimicrobianos e que, consequentemente, trazem prejuízos e gastos desnecessários.

Propostas para reduzir ou racionalizar a prescrição de terapia anti-infecciosa no âmbito da atenção básica tem sido aplicadas nos países desenvolvidos. Entre elas, podemos citar a maior disponibilização de recursos para coleta de exames microbiológicos[119,120] o retardo na prescrição dos antimicrobianos (ou seja, aguardar que os sintomas melhorem espontaneamente)[121,122] e medidas educativas.[123]De um modo geral, discute-se a possibilidade de realizar a "auditoria de antimicrobianos" (*antimicrobial stewardship*) – um conjunto de medidas de controle e intervenção sobre prescrições[123] – em moldes semelhantes àqueles em que essa medida é aplicada nos hospitais.[124,125]

Em 2015, aproximadamente 269 milhões de prescrições de antibióticos foram dispensadas de farmácias ambulatoriais, incluindo a APS, nos Estados Unidos, o suficiente para cinco em cada seis pessoas receberem uma receita de antibiótico a cada ano. Pelo menos 30% dessas prescrições de antibióticos eram desnecessárias.[126]

A antibioticoterapia racional significa não usar antimicrobianos na ausência de indicação, nem em esquema errado ou por tempo demasiado. Ao escolher um antimicrobiano, os prescritores devem preocupar-se com os interesses presentes (cura da infecção) e futuros (redução da possibilidade de resistência adquirida) dos pacientes e das comunidades.[127]

Estudos brasileiros corroboram que dentre os antimicrobianos mais prescritos, destaca-se a amoxicilina. Sua escolha nas unidades básicas de saúde é favorecida por seu amplo espectro, baixa toxicidade, administração oral, boa tolerabilidade e grande experiência de uso clínico, já que é indicada para infecções das vias respiratórias superiores e infecções do trato urinário, condições clínicas prevalentes na APS, além do uso na odontologia.

As infecções respiratórias superiores (IRS), uma das mais frequentes demandas de consultas no atendimento na APS em criancas quanto em adultos, constitui uma das principais causas de indicação de antimicrobianos. A faringoamigdalite aguda (FA) apresenta etiologia viral em cerca de 70% dos casos.[128]

As infecções do trato urinário são outra demanda muito frequente no nível primário. Por vezes a cultura de urina é algo inviável para definir o antibiótico, sendo o quadro tratado empiricamente.

No Brasil a infecção viral do ouvido médio é bastante frequente, sendo descrita em até 57% dos casos em que não houve crescimento bacteriano e até 45% dos casos com infecção bacteriana comprovada. Na otite media aguda (OMA), a história natural, comprovou que a resolução espontânea ocorre em mais de 80% dos casos, com melhora sem antimicrobiano.[129]

Durante extensa revisão das evidências existentes sobre o diagnóstico e tratamento da sinusite, descobriu-se que a grande maioria das infecções sinusais – 90% a 98% - é causada por vírus. Isso significa que os antibióticos não são eficazes no tratamento da maioria dos casos de sinusite. No entanto, as infecções sinusais são a quinta principal razão para as prescrições de antibióticos em todo o país. [130]

As principais bactérias envolvidas na etiologia da piodermite, como o furúnculo e feridas infectadas são *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes*. Portanto, a classe das cefalosporinas de 1a geração, especificamente, a cefalexina, é indicada nessa terapia, considerando infecções extra-hospitalares de pequena ou média gravidade, que podem ser conduzidas ambulatorialmente.

Uma prescrição adequada exige considerar certas características entre elas estão: (i) conhecimento e uso racional do medicamento; (ii) avaliação risco benefício de cada droga; (iii) avaliação do indivíduo e plano terapêutico singular; (iv) educação ao paciente, familiares e cuidadores; (v) considerar a possibilidade iatrogênica tanto ao agregar como ao suspender o medicamento; (vi) avaliação e ajuste constante das prescrições.

A Atenção Primária à Saúde no Município de Botucatu

Botucatu é localizada na região centro-oeste Paulista, distante 235 km da capital estadual, São Paulo, ocupando, hoje, uma área de 1482,87km^2. A população estimada em 2022 é de 149.718 habitantes, segundo IBGE.[131]

O Município também é formado pelos distritos de Cesar Neto (mais conhecido por Anhumas, um dos bairros do distrito), Rubião Júnior e Vitoriana, com perímetro urbano e rural. De acordo com a Lei Complementar Nº 1224/2017, há uma divisão em macrozona Rural Norte, que compreende a região norte do município, incluindo os setores rurais de Vitoriana, Rio Bonito, Mina e Oiti, Piapara, e respectivos perímetros urbanos; Macrozona Rural Oeste, que compreende a região oeste do município, incluindo os setores rurais de: Monte Alegre, Faxinal, Chaparral, Rubião Júnior e Colônia Santa Marina.[132,133]

Entretanto, as características demográficas, socioeconômicas e das condições de saúde e qualidade de vida da população no município não são uniformes, sendo conhecidas as diferenças, por exemplo, entre a população rural e urbana e entre a que vive na periferia ou em regiões mais centrais das cidades, quanto a: condições de moradia, ocupação, renda, transporte, educação, lazer, acesso a serviços, inclusive os da assistência à saúde.[134,135]

Destaca-se que a partir de 2003 até os dias atuais, a ampliação dos acessos por meio de estratégias e organização dos serviços de APS, que se caracteriza por ser o primeiro nível assistencial com grande capacidade de resolução. [136] As UBS e Unidades Saúde da Família (USF) vem se expandindo no município, cumprindo diretrizes do SUS.

Com relação a área de abrangência do âmbito primário de assistência, de acordo com o Plano Municipal 2018-2021, esta conta com 22 serviços de atenção primária a saúde. A gestão dos cuidados primários organiza-se a partir de dois modelos técnicos e assistenciais, sendo 09 (nove) UBS, destas duas das quais em formato de Policlínicas (Jardim Cristina e CSI), que abarcam equipes multiprofissionais, um Espaço Saúde Dra. Cecília Magaldi, e duas são gerenciadas pela Faculdade de Medicina – FMB-UNESP, Centro de Saúde Escola (CSE) Vila Ferroviária e CSE Vila dos Lavradores; e 13 (treze) são as USF, constituídas a partir

do ano de 2003, e a última inaugurada 2021 a USF Caimã. Na segunda quinzena de novembro de 2018, começou a funcionar no município os prontos atendimentos no período noturno, em dez unidades de saúde, com objetivo de diminuir e auxiliar o fluxo de atendimentos nos PA e otimizar atendimentos de baixa complexidade.[136,137]

A integralidade é um dos pilares na construção do SUS consagrado pela Constituição Federal de 1988 e possui quatro dimensões: primazia das ações de promoção e prevenção, atenção nos três níveis de complexidade da assistência médica, articulação das ações de promoção, proteção e prevenção e abordagem integral do indivíduo e das famílias.[138]

No que se refere ao âmbito secundário dos serviços de saúde, conta-se com unidades vinculadas à gestão estadual e municipal, dentre elas: o Centro de Atenção Psicossocial II (CAPS); o Centro de Atenção Psicossocial AD – CAPSad-álcool e drogas; as Residências Terapêuticas; o Centro de Especialidades Odontológicas (CEO); o Centro de Referência em Saúde do Trabalhador (CEREST); e o Núcleo de Apoio à Saúde da Família (NASF), implantado no início de 2012, além do AME e o Centro de Reabilitação Lucy Montoro.

E o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, sendo referência para município, além de atender a DRS-VI e de todas as regiões brasileiras, uma referência para procedimentos de nível terciário e secundário na saúde.

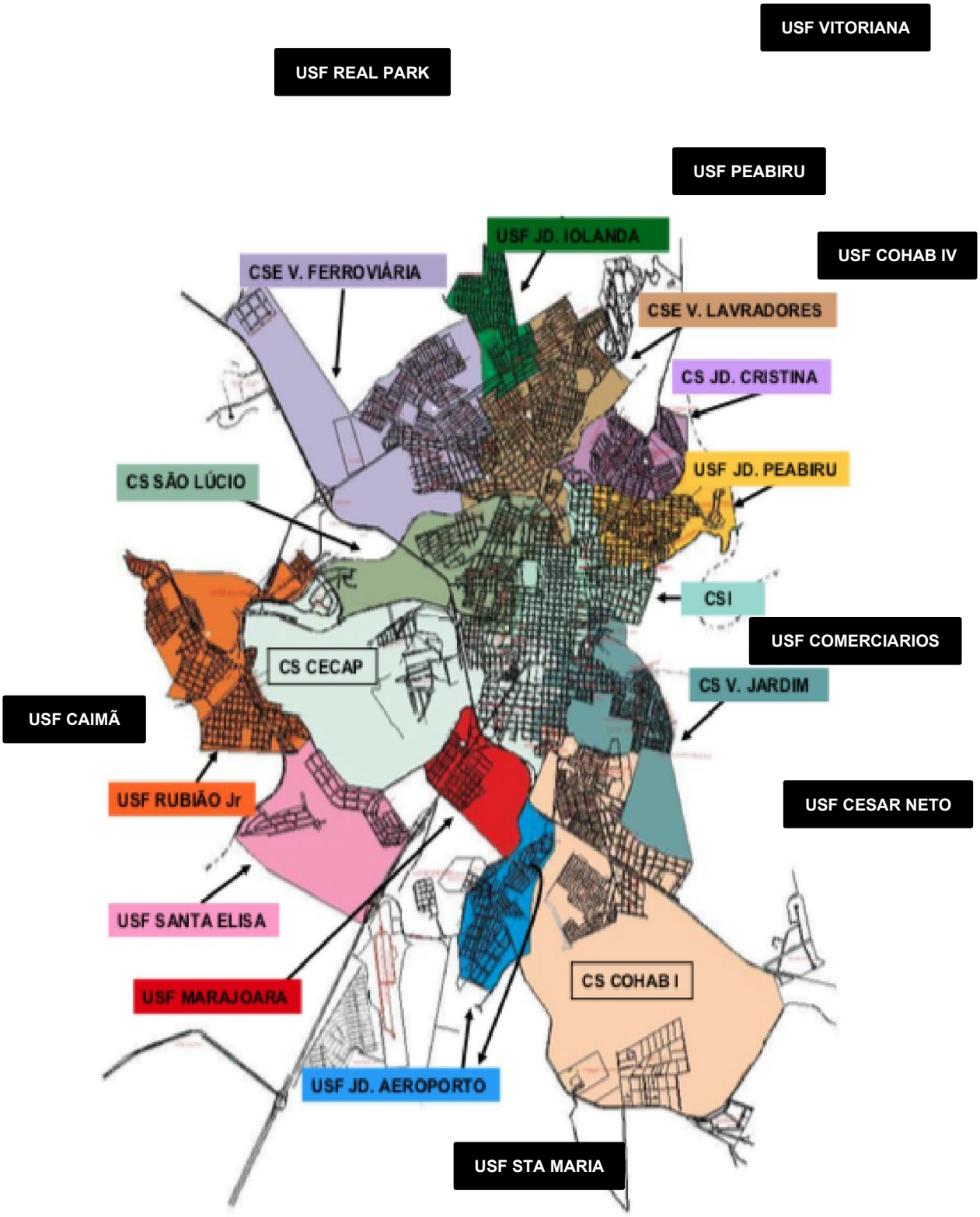


Figura 3. Mapa Botucatu, segundo as áreas de abrangência das unidades de saúde 2007

Justificativa do projeto

Na revisão de literatura citada acima, os estudos apresentados são em sua maioria genericamente descritivos ou, ao contrário, voltados à análise do tratamento ambulatorial de síndromes infecciosas específicas (faringite, cistite, etc.) Percebemos a falta de avaliações extensa dos padrões de uso de antimicrobianos na atenção básica e de sua possível associação com resistência antimicrobiana.

Entendemos que existe ainda um viés de publicações sobre uso de antimicrobianos e resistência, com predomínio de estudos oriundos de grandes hospitais universitários. Nosso grupo tem tentado preencher esse hiato. Primeiro, com avaliações da qualidade de prescrição em hospital de médio porte.[139] Mais recentemente, em nosso mestrado, publicado no *Journal of Hospital Infection*, avaliamos os padrões de uso de antimicrobianos em 48 pequenos hospitais (< 50 leitos) do Estado de São Paulo, e verificamos a importância do antimicrobial stewardship na redução do emprego desses medicamentos.[140] Como consequência natural de nossa investigação, pretendemos nesse momento abordar as UBS.

Para que uma análise ampla seja realizada, é importante dispor-se de uma rede de atenção básica acessível na qual a possibilidade de coleta de exames microbiológicos exista com a agilidade necessária. O município de Botucatu conta com uma rede de atenção primaria de saúde, atreladas a atividades do Programa de Saúde da Família. Os exames microbiológicos são realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (HCFMB). O fato de haver trânsito simplificado de pacientes entre os serviços primário e terciário, com raro referenciamento dos habitantes da cidade para outros municípios, torna factíveis abordagens farmacoepidemiológicas e estimativas do impacto populacional da resistência microbiana. Consideramos, portanto, que este município concentra características para desenvolvimento de pesquisa capaz de preencher lacunas no atual conhecimento da magnitude e impacto do uso de antimicrobianos na atenção básica.

Um estudo recente estimou um "custo para sociedade" decorrente da prescrição de antimicrobianos, não somente nos hospitais, mas também em ambulatórios e serviços de atenção primária.[141] A resistência advinda desse uso é o

principal componente do custo. Mas suas consequências não são apenas financeiras. Elas envolvem morbidade (devido a falhas terapêuticas), retornos extras ao atendimento médico e uso de novos medicamentos. Essa é a razão pela qual entendemos que a prescrição de antimicrobianos em UBS deve ser estudada em profundidade.

Objetivos

Objetivos

Objetivos gerais

- Quantificar a prescrição e dispensação de antimicrobianos nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) do município de Botucatu (SP).
- Classificar o uso apropriado e os erros cometidos na prescrição de antimicrobianos no município.

Objetivos específicos e complementares

- Identificar e quantificar a prescrição e dispensação de classes de antimicrobianos para tratamento de síndromes infecciosas específicas.
- Quantificar o uso dessas classes utilizando unidades farmacoepidemiológicas do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical / Defined Daily Dose* (ATC/DDD).
- Caracterizar o uso de antimicrobianos como apropriado ou inapropriado, conforme critérios validados na literatura.
- Georreferenciar a dispensação e os padrões de uso de antimicrobianos prescritos em UBS em Botucatu-SP.
- Analisar a formação de médicos trabalhando regularmente em atenção básica para a prescrição de antimicrobianos.

Metodologia

Metodologia

Delineamento e unidades de pesquisa

Propomos um estudo misto ecológico e transversal, tendo o primeiro como "unidades de pesquisa" as UBS e o segundo as "instâncias de prescrição", descritas como prescrições realizadas para um indivíduo em um mesmo atendimento médico.

Local e período do estudo

O estudo foi realizado na Rede de Atenção Primária de Saúde no município de Botucatu-SP, sendo os seguintes locais de coleta neste estudo: o Centro Saúde Escola Lavradores e Centro Saúde Escola Ferroviária, as quatro Unidade Básica de Saúde -UBS (são elas: UBS São Lucio, UBS Vila Jardim, UBS Cohab I e UBS CECAP) e 12 Unidades de Saúde da Família -USF (USF Cohab IV, USF Iolanda, USF Comerciários, USF Vitoriana, USF César Neto, USF Santa Elisa, USF Peabiru, USF Real Park, USF Rubião Jr, USF Marajoara, USF Santa Maria e USF Aeroporto), totalizando 18 serviços de saúde que participaram do estudo.

Foi excluído do estudo três Policlínicas (CSI Edmundo, Jardim Cristina e Espaço Saúde/Clinica do bebe), devido ser unidades de saúde com atendimento ambulatorial em várias especialidades e a USF Caimã que inaugurou após termino de coleta de dados. O período de coleta do estudo foi de janeiro/2019 a junho/2019.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Merdicina de Botucatu (Plataforma Brasil, CAAE 05763018.1.0000.5411).

Procedimentos operacionais e coleta de dados

O estudo foi planejado em três etapas para construção do banco de dados. No primeiro semestre de 2018 foi realizado estudo piloto em uma única unidade (o Centro de Saúde Escola Lavradores), durante o qual foi adequado e validado os

procedimentos metodológicos, formulário e questionários utilizados nesta pesquisa (anexo 1 e 2).

A segunda fase compreendeu o **estudo ecológico**, realizado a partir de relatórios mensais de dispensação em cada unidade de saúde da atenção primária, compreendeu o período de Janeiro/2019 a Dezembro/2019, via Centro de Tecnologia da Informação-CTI, localizado na Secretaria da Saúde Município de Botucatu (Rua Major Matheus, 07 - Vila dos Lavradores).

Em terceiro momento, realizou-se **estudo transversal** abordando as instâncias de prescrição na atenção primária entre julho/2018 e junho/2019. A coleta de dados foi realizada em prontuários físicos, foram levantadas com periodicidade mensal as dispensações de antimicrobianos realizadas nas farmácias de cada UBS do Estudo. Foram registradas em banco de dados as seguintes informações:

- Nome do antimicrobiano prescrito e classe terapêutica.
- Data da prescrição e da dispensação.
- Posologia e duração do tratamento.
- Número de unidades (frascos, comprimidos) fornecidas.
- Características demográficas do paciente (idade e sexo).
- Unidade em que a prescrição foi realizada.
- Endereço e telefone dos pacientes.
- Sintomas referidos, sinais presentes no exame físico e resultados de exames complementares.
- Síndrome infecciosa.
- Coleta de exames microbiológicos.
- Referenciamento para serviço terciário.

Os dados foram complementados com levantamentos de prontuários dos pacientes no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu. Esta coleta complementar permitiu registrar resultados microbiológicos, internações e outras intercorrências clínicas.

Dados microbiológicos

A coleta de dados se dava por meio do prontuário físico na unidade de saúde com resultados de exames anotados, ou na sua grande maioria por meio do prontuário eletrónico hospitalar, visto que os exames do município possui convenio com Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu.

Quando disponíveis, os resultados de exames microbiológicos foram registrados, com coleta das variáveis a seguir:

- Espécimes (materiais) coletados.
- Data de coletas.
- Microrganismos isolados.
- Padrões de resistência a antimicrobianos.

Índice de Comorbidades de Chalrson

Foi utilizado nesta pesquisa o Índice de Comorbidades de Chalrson (ICC)[142], composto por condições clínicas selecionadas empiricamente com base no efeito sobre o prognóstico de pacientes internados num serviço de medicina geral dos Estados Unidos. O ICC foi validado em uma coorte de 604 casos revistos no *New York Hospital* (Nova York, Estados Unidos). A análise de sobrevida (*proportional hazards model*) determinou riscos instantâneos (*hazard ratio*, HR) a partir dos quais foi composto o indicador multivariado. Posteriormente, os resultados encontrados foram validados pelos autores [143]. A aplicação desse índice em banco de dados administrativos se apóia na busca das condições clínicas entre diagnósticos registrados.[144] O Quadro 2 apresenta as condições clínicas que compõem o ICC, como originalmente proposto. Os dados

Quadro 2. Pontuações atribuídas a comorbidades no "Índice de Comorbidades de Charlson".[142] [144]

Peso	Condição Clínica
1	Infarto do miocárdio Insuficiência cardíaca congestiva Doença Vascular periférica Demência Doença cerebro-vascular Doença pulmonar crônica Doença tecido conjuntivo Diabetes leve, sem complicação Úlcera
2	Hemiplegia Doença renal severa ou moderada Diabetes com complicação Tumor Leucemia Linfoma
3	Doença do fígado severa ou moderada
6	Tumor maligno, metástase SIDA

Quantificação do uso de antimicrobianos

A dispensação de antimicrobianos utilizada como indicador indireto (*proxy*) do uso. A magnitude do uso geral e para drogas e classes específicas foi quantificada através de parâmetros do sistema *Anatomical Therapeutical Chemical / Defined Daily Dose* (ATC/DDD).[145] Nesse sistema, cada antimicrobiano tem um "Dose Diária Definida"(DDD), e o número dessas DDDs indica de forma aproximada a magnitude o uso. Para gerarmos indicadores populacionais (DDDs/100.000 habitantes) utilizado dados da população de abrangência de cada UBS.

Além da descrição dos padrões de dispensação gerais e/ou por UBS, testamos a hipótese de haver heterogeneidade na dispensação entre essas unidades (ou seja, de que o padrão de dispensação de antimicrobianos varia geograficamente). Para tanto, realizamos análise de grupamentos (*cluster*) utilizando o *software* NCSS 9 (LLC, Kaysville, Utah, USA).

Por meio da Secretaria Municipal de Saúde de Botucatu, via Centro de Tecnologia da Informação-CTI, foi gerado mensalmente (Janeiro a Dezembro/2019) um relatório da dispensação de antimicrobianos de cada unidade de saúde do municipio e enviado via email por uma planilha de excel, continha dados da dispensação de antimicrobianos da farmácia: unidade de saude, droga, quantidade total droga dispensada e identificação individuo, realizava a adequação/formatação da tabela para análise estatística e para coleta de dados no prontuário físico do indivíduo na unidade de saúde.

Análise de uso apropriado

Para determinar o uso apropriado ou não de antimicrobianos, utilizaremos os critérios modificados de Kunin & Jones.[146,147] A análise foi realizada tendo por base a seguinte classificação:

- Apropriado (A): antimicrobiano indicado em conformidade com guias terapêuticos ou com base em resultado microbiológico.

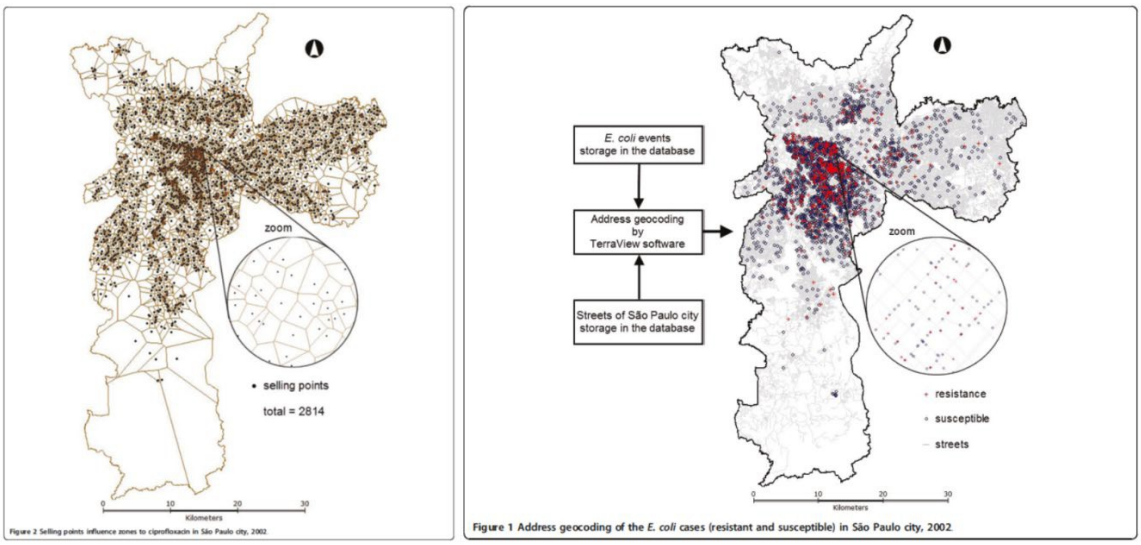
- Provavelmente apropriado (PA): antimicrobiano indicado em situações para as quais não há guia terapêutico disponível, mas coerente com microrganismos supostamente envolvidos no quadro infeccioso.
- Provavelmente apropriado com dificuldades para classificação (PA1): antimicrobiano indicado em situações para as quais não há guia terapêutico disponível, mas coerente com microrganismos supostamente envolvidos no quadro infeccioso, faltaram dados na coleta (dose e dias tratamento).
- Desnecessário (D): Antimicrobiano utilizado sem indicação (ex.: para doenças de provável etiologia viral).
- Espectro excessivo (E): Antimicrobianos com espectro maior que o necessário para o tratamento do quadro infeccioso.
- Espectro insuficiente (I): Antimicrobianos com espectro menor que o necessário para o tratamento do quadro infeccioso.
- Duração excessiva (D/E) ou insuficiente (D/I) do tratamento.
- Múltiplos erros (M/E).

Para abordar estatisticamente os padrões de erro, utilizamos não somente procedimentos descritivos, mas também modelos de análise multivariada de preditores (Regressão de Poisson), no *software* SPSS 20 (IBM, Armonk, NY, USA).

A analise dos dados e classificação do uso apropriado ou não dos antimicrobianos seguindo os critérios acima , foi realizada por um pesquisador externo ao estudo(cego).

Georreferenciamento

Também foi realizado georreferenciamento dos endereços associados às prescrições e aos resultados dos exames microbiológicos – procedimento semelhante ao realizado no Projeto EUREQa no município de São Paulo (**Figura 4**).[148]Análises espaciais serão realizadas no *software* ArcGIS 10 (ESRI, Redlands, CA, USA).



Pontos de venda de Ciprofloxacino Localização de *Escherichia coli* resistente aCiprofloxacino

Figura 4. Associação espacial entre pontos de venda de ciprofloxacino e ocorrência de infecções por *Escherichia coli* resistente a esses antimicrobiano no município de São Paulo (referência [136].

Os endereços dos indivíduos e das UBS/USFs, foram geocodificados utilizando o algoritmo MMQGIS do software QGIS 3.10.14-A Coruña, no sistema de coordenadas Universal Transversa de Mercator, e datum SIRGAS2000_UTM_22S. Para os cálculos de distância, foram utilizados os algoritmos "Distance matrix" e "Distance to nearest hub" do mesmo software.

Para a análise da densidade espacial dos antimicrobianos, foi utilizado o interpolador de Kernel Quártico, com raio de 500 metros e escala de saída bruta, utilizando como pesos, os princípios ativos e as condições de administração dos antimicrobianos.

Os mapas de concentração de antimicrobianos foram gerados na escala de 1:90000 e os mapas de Kernel, na escala de 1:50000. O mapa base do estado de São Paulo, foi obtido do IBGE e o mapa de quadras de Botucatu, foi obtido da Secretaria Municipal de Saúde de Botucatu.

Entrevista com médicos atuando em UBS

Para analisar conhecimento e atitudes dos médicos prescritores, foi realizada entrevista com médicos que trabalham nas UBS. Sendo levantadas, entre outras, informações sobre:

- Formação para prescrição de antimicrobianos durante graduação e especialização/residência.
- Realização de cursos ou capacitações para atualização sobre o tema.
- Recebimento de visitas de representantes de indústria farmacêutica.

Resultados

Resultados

Farmacoepidemiologia da dispensação de antimicrobianos

Em 2019, foram identificadas 33.262 dispensações de antimicrobianos, das quais 27.495 (82,7%) envolviam agentes sistêmicos. A **Tabela 1** lista a frequência de prescrição desses fármacos.

Tabela 1. Frequência de prescrição de antimicrobianos sistêmicos em atenção primária no município de Botucatu-SP no ano de 2019.

Antimicrobiano	Instâncias	Proporção
Amoxicilina	14860	0,53
Metronidazol	4785	0,17
Norfloxacina	2588	0,09
Penicilina Benzatina*	2097	0,08
Cefalexina	1375	0,05
Sulfametoxazol-Trimetoprim	932	0,03
Azitromicina	366	0,01
Ceftriaxona*	345	0,01
Ampicilina	64	0
Ciprofloxacina	35	0
Clindamicina	35	0
Eritromicina	12	0
Doxiciclina	1	0

* Antimicrobianos de administração parenteral.

Quando realizada análise de *clusters*, foi identificado um grupamento de similaridade de prescrição para antimicrobianos sistêmicos (**Figura 5**). De forma interessante, esse *cluster* agrupou unidades que se localizam em regiões periféricas da cidade (**Figura 5**). Ao mesmo tempo, os dois Centros de Saúde-Escola (CSE, unidades gerenciadas pela Faculdade de Medicina de Botucatu) apresentaram-se hierarquicamente próximos no dendrograma, ainda que não tenham cumprido a

definição de *cluster*. Pode-se, no entanto, argumentar a favor de certa uniformidade geral, uma vez que as distâncias euclidianas entre UBS se mantiveram abaixo de 2 desvios-padrão.

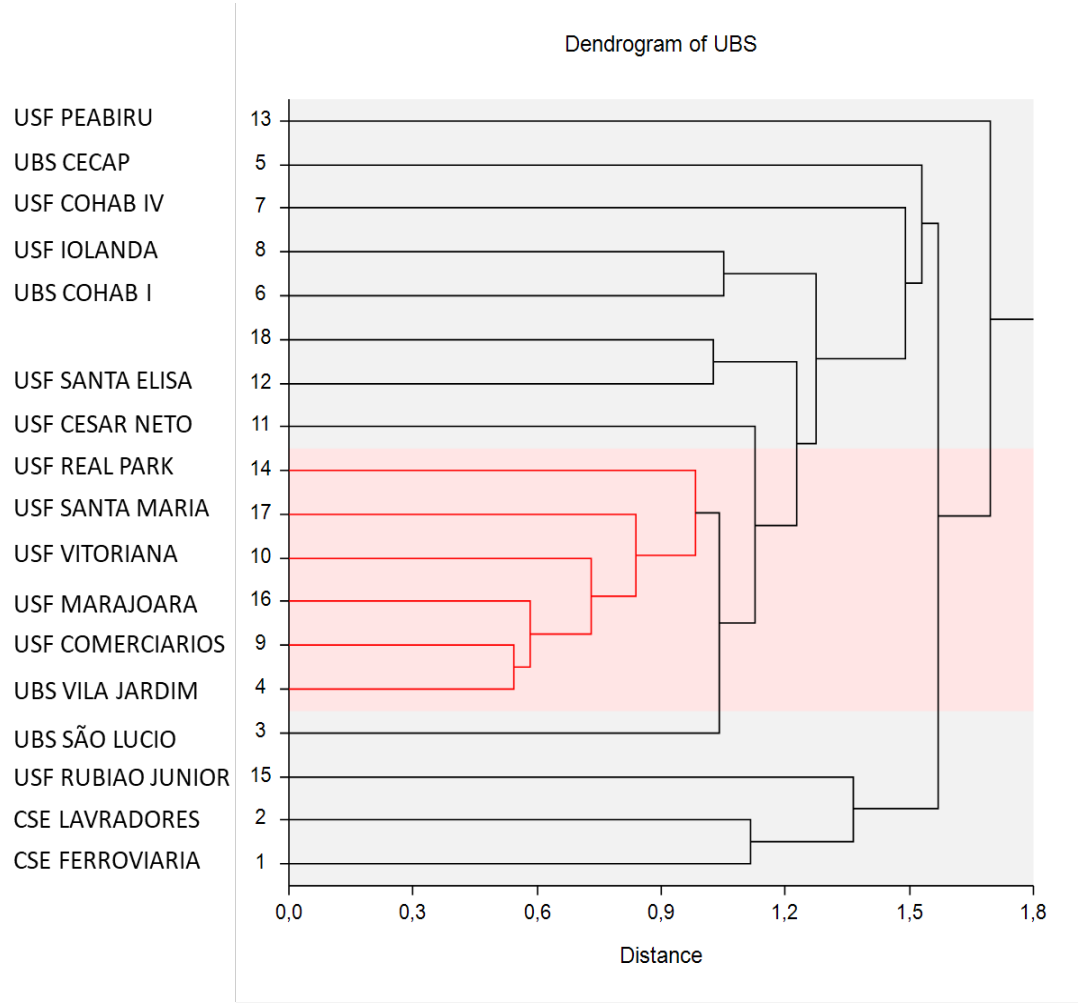


Figura 5. Análise de *clusters* (grupamentos) considerando frequência de prescrição de antimicrobianos sistêmicos entre as 18 Unidades Básicas de Saúde de Botucatu (SP).

Nota. A análise foi baseada na distância euclidiana (medida em desvios-padrão) estimada a partir da prescrição dos antimicrobianos listados na **Tabela 1**. O *cluster* (mostrado em rosa no gráfico) foi definido como a diferença inferior a 1 desvio-padrão.

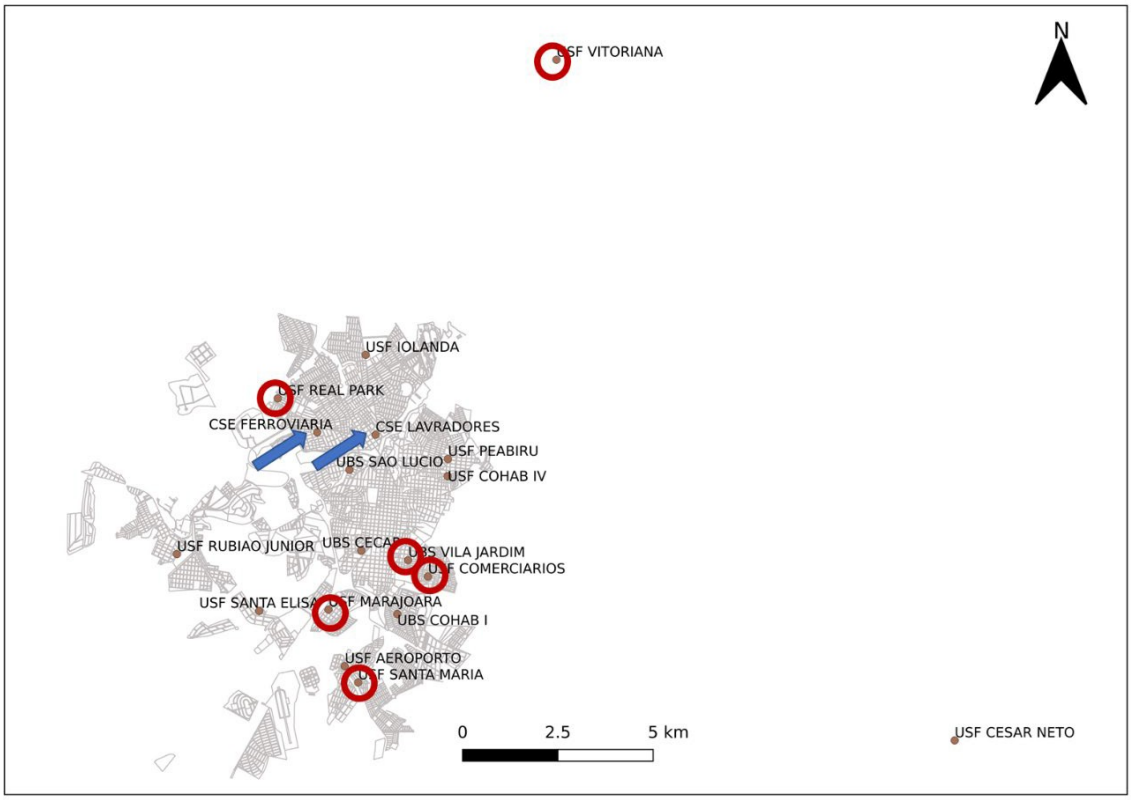


Figura 6. Distribuição das Unidades Básicas de Saúde (UBS) no Município de Botucatu-SP, discriminando aquelas que apresentaram similaridade na análise de *clusters*.

Nota. As UBS pertencentes ao *cluster* estão apresentadas em círculos vermelhos. Note-se que esse grupamento inclui uma das unidades de distritos rurais (Vitoriana). Note-se que a outra UBS rural (César Neto) agrupou-se em distância próxima a esse *cluster* (1,2 desvio-padrão). Os Centros de Saúde-Escola (CSE), administrados pela Faculdade de Medicina de Botucatu, foram limítrofes para definição própria de *cluster* (distância euclidiana, 1,1 desvio-padrão) e estão apontados por setas azuis.

A **Figura 7** apresenta mapas que assinalam a magnitude da dispensação dos antimicrobianos mais frequentemente prescritos. Em que pese a complexidade da análise, nota-se que a similaridade do *cluster* identificado está baseada no uso de antimicrobianos: Amoxicilina e Azitromicina. Por outro lado, os CSEs tem semelhanças na dispensação de Amoxicilina, Norfloxacina e dos antimicrobianos de administração parenteral.

Quando reclassificamos o uso dos antimicrobianos mais frequentes pelo indicador DDD/100.000 habitantes, observa-se uma alteração no *ranking*, com menor uso dos agentes parenterais (**Tabela 2)**.

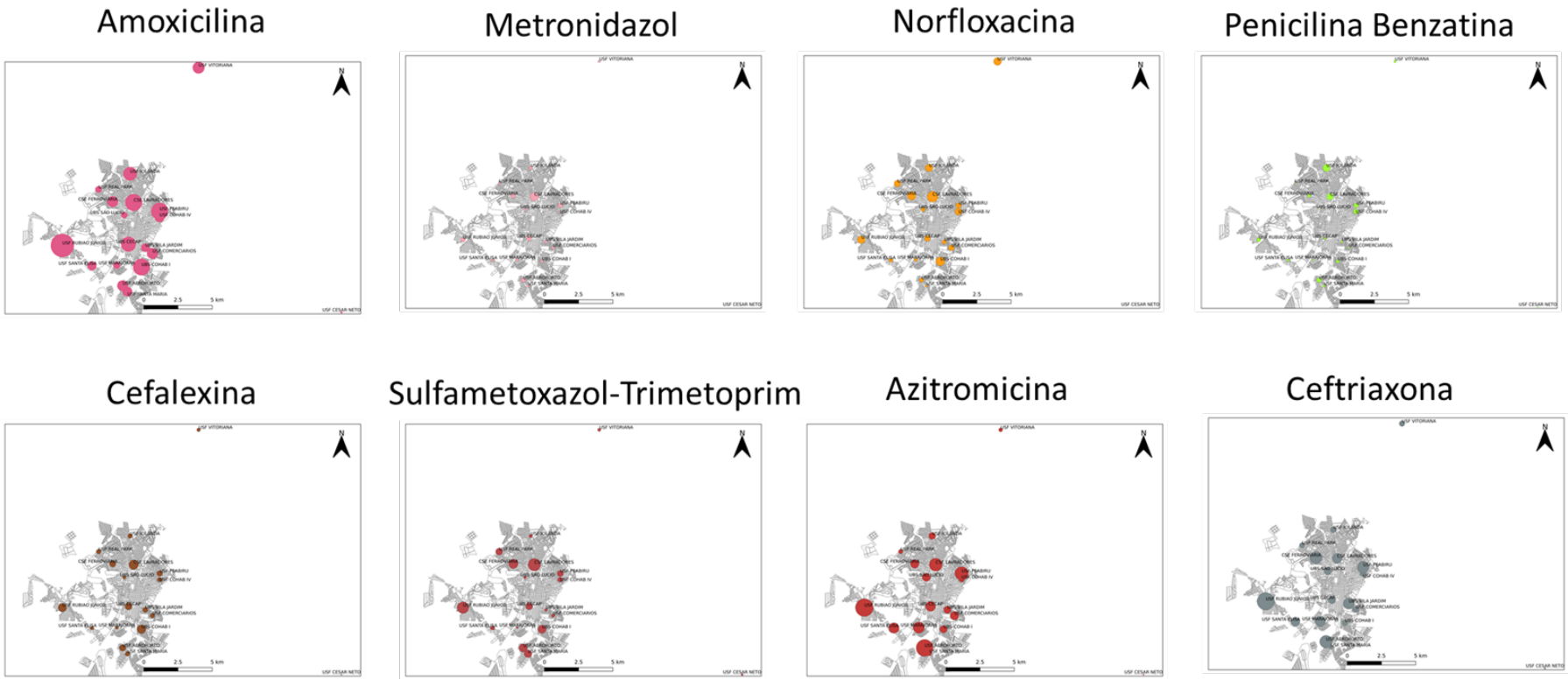


Figura 7. Magnitude da dispensação dos antimicrobianos sistêmicos mais frequentemente prescritos nas Unidades Básicas de Saúde de Botucatu-SP

Tabela 2. Dispensação de antimicrobianos sistêmicos em Unidades Básicas de Saúde de Botucatu-SP, em DDD/100.000 habitantes.

Antimicrobianos	DDD/100.000 habitantes
Amoxicilina	81716,33
Cefalexina	25843,12
Metronidazol	13546,11
Norfloxacina	12562,08
Sulfametoxazol-Trimetoprim	11094,12
Penicilina Benzatina	996,31
Azitromicina	569,13
Ceftriaxona	58,38

Nota. DDD = Dose Diária Definida[136], correspondente à dose média administrada diariamente a um adulto em faixa de peso mediana.

Análise do uso apropriado e erros de prescrição

A análise de prontuários do período de Julho/2018 a Junho/2019 identificou 13.060 instâncias de prescrição, das quais 83,2% não continham dados suficientes para análise de adequação. Nas restantes 2.191 instâncias, foram identificadas inadequações em 1317. A **Tabela 3** apresenta a classificação de Kunin & Jones[146,147] para adequação da indicação clínica.

Tabela 3. Classificação de Kunin & Jones adaptada[146] para prescrições de antimicrobianos realizadas nas Unidades Básicas de Saúde de Botucatu-SP

Categoria	Número	Proporção
Apropriada	276	12,6%
Provavelmente apropriada	598	27,3%
Desnecessária	677	30,9%
Espectro excessivo	362	16,5%
Espectro insuficiente	281	12,8%
Posologia insuficiente	216	9,9%
Posologia excessiva	249	11,4%
Múltiplos erros*	516	23,6%
Qualquer erro	1317	60,1%

*Inclui erros nas categorias anteriores.

A análise de prescrição inapropriada identificou, surpreendentemente, menores taxas de erro em UBS localizadas em bairros com situação de vulnerabilidade social (**Tabela 4**). Além disso, houve mais prescrições inapropriadas de penicilinas e quinolonas. Enquanto faringites estiveram associadas a erro, as infecções sexualmente transmissíveis foram mais apropriadamente tratadas. Resultados semelhantes (exceto pela associação com áreas vulneráveis) foram obtidos para o desfecho "múltiplos erros" (**Tabela 5**).

Tabela 4. Modelo de regressão de Poisson para fatores associados a prescrições inapropriada de antimicrobianos sistêmicos nas Unidade Básicas de Saúde de Botucatu-SP.

Estimativas de Parâmetro										
Parâmetro		Estatística do teste Padrão	Confiança de Wald		Teste de hipótese			Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	
			Inferior	Superior	Qui-quadrado de Wald	df	P		Inferior	Superior
(Intercepto)	0,626	0,0358	0,556	0,697	305,904	1	0,000	1,871	1,744	2,007
Faixa etária										
>80 anos	0,148	0,0646	0,022	0,275	5,270	1	0,022	1,160	1,022	1,316
71-80 anos	0,015	0,0508	-0,085	0,114	0,082	1	0,774	1,015	0,918	1,121
61-70 anos	0,011	0,0395	-0,067	0,088	0,076	1	0,783	1,011	0,936	1,092
51-60 anos	0,000	0,0278	-0,054	0,055	0,000	1	0,986	1,000	0,947	1,057
41-50 anos	-0,003	0,0365	-0,074	0,068	0,007	1	0,934	0,997	0,928	1,071
11-20 anos	-0,004	0,0422	-0,087	0,078	0,011	1	0,918	0,996	0,917	1,081
6-10 anos	-0,043	0,0363	-0,114	0,028	1,415	1	0,234	0,958	0,892	1,028
< 5 anos	0,201	0,2094	-0,210	0,611	0,917	1	0,338	1,222	0,811	1,842
21-40 anos (referência)	0[a]							1		
Áreas de vulnerabilidade social	-0,105	0,0207	-0,146	-0,064	25,574	1	0,000	0,900	0,865	
Sexo feminino	-0,021	0,0226	-0,066	0,023	0,891	1	0,345	0,979	0,937	1,023
Pneumonias	-0,007	0,0501	-0,105	0,092	0,018	1	0,894	0,993	0,900	1,096
Infecção Trato Urinario	-0,090	0,0408	-0,170	-0,010	4,890	1	0,027	0,914	0,844	0,990
Infecções de Pele	-0,031	0,0375	-0,104	0,043	0,679	1	0,410	0,970	0,901	1,044
Faringites	0,092	0,0324	0,029	0,156	8,112	1	0,004	1,097	1,029	1,169
Otite Media Aguda	0,040	0,0417	-0,041	0,122	0,934	1	0,334	1,041	0,959	1,130
Infecções Sexualmente Transmissiveis	-0,514	0,0511	-0,615	-0,414	101,349	1	0,000	0,598	0,541	0,661
penicilinas	0,111	0,0292	0,054	0,168	14,527	1	0,000	1,118	1,056	1,183
quinolonas	0,146	0,0403	0,067	0,225	13,085	1	0,000	1,157	1,069	1,252
cefalosporina	0,017	0,0361	-0,053	0,088	0,230	1	0,631	1,017	0,948	1,092
Metronidazol	-0,098	0,0364	-0,169	-0,026	7,223	1	0,007	0,907	0,844	0,974
Sulfametazol-trimetoprim	-0,077	0,0465	-0,168	0,014	2,765	1	0,096	0,926	0,845	1,014
Indice de Comorbidade de Charlson	-0,019	0,0117	-0,042	0,003	2,797	1	0,094	0,981	0,959	1,003
(Escala)	,216[b]	0,0065	0,203	0,229						

Nota. Variáveis associadas a aumento ou proteção contra erro estão enfatizadas em amarelo e azul, respectivamente..

Tabela 5. Modelo de regressão de Poisson para fatores associados a múltiplos erros na prescrição de antimicrobianos sistêmicos nas Unidade Básicas de Saúde de Botucatu-SP.

Estimativas de Parâmetro										
Parâmetro	B	Estatística do teste Padrão	Confiança de Wald		Teste de hipótese			Risco Relativo	Intervalo de Confiança 95%	
			Inferior	Superior	Qui-quadrado de Wald	df	*P*		Inferior	Superior
(Intercepto)	0,066	0,0311	0,005	0,127	4,503	1	0,034	1,068	1,005	1,135
Faixa etária										
>80 anos	0,184	0,0561	0,074	0,294	10,705	1	0,001	1,202	1,076	1,341
71-80 anos	0,062	0,0441	-0,025	0,148	1,967	1	0,161	1,064	0,976	1,160
61-70 anos	-0,015	0,0343	-0,082	0,053	0,180	1	0,671	0,986	0,921	1,054
51-60 anos	-0,022	0,0242	-0,070	0,025	0,861	1	0,353	0,978	0,933	1,025
41-50 anos	0,028	0,0317	-0,034	0,090	0,772	1	0,380	1,028	0,966	1,094
11-20 anos	-0,073	0,0366	-0,145	-0,002	4,020	1	0,045	0,929	0,865	0,998
6-10 anos	-0,084	0,0315	-0,146	-0,022	7,090	1	0,008	0,920	0,864	0,978
< 5 anos	0,007	0,1819	-0,349	0,364	0,002	1	0,969	1,007	0,705	1,439
21-40 anos (referência)	0[a]							1		
Áreas de vulnerabilidade social	0,003	0,0180	-0,032	0,038	0,027	1	0,868	1,003	0,968	1,039
Sexo feminino	0,010	0,0196	-0,029	0,048	0,256	1	0,613	1,010	0,972	1,050
Pneumonias	0,197	0,0435	0,112	0,282	20,475	1	0,000	1,218	1,118	1,326
Infecção Trato Urinario	-0,025	0,0354	-0,095	0,044	0,505	1	0,477	0,975	0,910	1,045
Infecções de Pele	0,188	0,0326	0,124	0,252	33,379	1	0,000	1,207	1,133	1,287
Faringites	0,193	0,0281	0,138	0,248	47,090	1	0,000	1,213	1,148	1,282
Otite Media Aguda	0,143	0,0362	0,072	0,214	15,682	1	0,000	1,154	1,075	1,239
Infecções Sexualmente Transmissiveis	-0,142	0,0444	-0,229	-0,055	10,289	1	0,001	0,867	0,795	0,946
penicilinas	0,135	0,0254	0,085	0,185	28,401	1	0,000	1,145	1,089	1,203
quinolonas	0,210	0,0350	0,141	0,278	35,947	1	0,000	1,233	1,152	1,321
cefalosporina	-0,009	0,0314	-0,070	0,053	0,079	1	0,779	0,991	0,932	1,054
Metronidazol	0,055	0,0316	-0,006	0,117	3,081	1	0,079	1,057	0,994	1,125
Sulfametazol-trimetoprim	0,171	0,0404	0,092	0,250	17,975	1	0,000	1,187	1,096	1,284
Indice de Comorbidade de Charlson	-0,020	0,0101	-0,040	-0,001	4,068	1	0,044	0,980	0,961	0,999
(Escala)	,163[b]	0,0049	0,153	0,173						

Nota. Variáveis associadas a aumento ou proteção contra erro estão enfatizadas em amarelo e azul, respectivamente..

Um resultado interessante se apresenta quando repetimos a análise de prescrição inapropriada em geral acrescentando como variável as UBS que foram agrupadas em *cluster* (**Tabela 6**). De fato, os fatores associados e/ou protetores para erro mantém-se semelhantes (nestes últimos sendo acrescentadas as Infecções do Trato Urinário). Pertencer ao *cluster* também aparece como fator protetor. Esse fenômeno é curioso, pois há intensa associação entre as UBS do *cluster* e áreas de vulnerabilidade social. Resumidamente, 64,4% das prescrições de UBS do *cluster* correspondiam a áreas vulneráveis, contra 37,7% daquelas realizadas nas outras unidades (*Odds Ratio*=2,99; Intervalo de Confiança 95%=2,20-4,08; p<0,001). Apesar disso, as duas variáveis se mantém significantes na regressão multivariada.

Tabela 6. Modelo de regressão de Poisson para fatores associados a prescrições inapropriada de antimicrobianos sistêmicos nas Unidade Básicas de Saúde de Botucatu-SP, incluindo como variável o pertencimento a *cluster* de homogeneidade de prescrição.

Parâmetro	B	Estatística do teste Padrão	Confiança de Wald (95%)		Teste de hipótese			Risco Relativo	(95%)	
			Inferior	Superior	Qui-quadrado de Wald	df	P		Inferior	Superior
(Intercepto)	0,633	0,0358	0,563	0,704	312,188	1	0,000	1,884	1,756	2,021
Faixa Etária										
>80 anos	0,144	0,0645	0,017	0,270	4,967	1	0,026	1,155	1,017	1,310
71-80 anos	0,017	0,0507	-0,083	0,116	0,107	1	0,744	1,017	0,920	1,123
61-70 anos	0,007	0,0395	-0,070	0,085	0,036	1	0,850	1,008	0,933	1,089
51-60 anos	-0,003	0,0278	-0,057	0,052	0,010	1	0,919	0,997	0,944	1,053
41-50 anos	0,001	0,0364	-0,070	0,073	0,002	1	0,968	1,001	0,932	1,076
11-20 anos	-3,832E-05	0,0421	-0,083	0,083	0,000	1	0,999	1,000	0,921	1,086
6-10 anos	-0,042	0,0362	-0,113	0,029	1,361	1	0,243	0,959	0,893	1,029
< 5 anos	0,208	0,2091	-0,202	0,618	0,992	1	0,319	1,231	0,817	1,855
21-40 anos (referência)	0[a]							1		
Áreas de vulnerabilidade social	-0,096	0,0210	-0,137	-0,055	21,044	1	0,000	0,908	0,872	0,946
Sexo feminino	-0,025	0,0226	-0,069	0,019	1,236	1	0,266	0,975	0,933	1,019
Pneumonias	-0,003	0,0501	-0,101	0,095	0,003	1	0,958	0,997	0,904	1,100
Infecção Trato Urinario	-0,092	0,0407	-0,172	-0,012	5,072	1	0,024	0,912	0,842	0,988
Infecções de Pele	-0,026	0,0375	-0,100	0,047	0,481	1	0,488	0,974	0,905	1,049
Faringites	0,094	0,0323	0,031	0,158	8,493	1	0,004	1,099	1,031	1,171
Otite Media Aguda	0,041	0,0416	-0,040	0,123	0,978	1	0,323	1,042	0,960	1,131
Infecções Sexualmente Transmissiveis	-0,508	0,0511	-0,609	-0,408	99,161	1	0,000	0,601	0,544	0,665
penicilinas	0,109	0,0291	0,052	0,167	14,089	1	0,000	1,116	1,054	1,181
quinolonas	0,149	0,0402	0,070	0,227	13,650	1	0,000	1,160	1,072	1,255
cefalosporina	0,015	0,0361	-0,056	0,086	0,177	1	0,674	1,015	0,946	1,090
Metronidazol	-0,098	0,0363	-0,169	-0,027	7,295	1	0,007	0,907	0,844	0,973
Sulfametazol-trimetoprim	-0,067	0,0465	-0,158	0,024	2,084	1	0,149	0,935	0,853	1,024
Indice de Comorbidade de Charlson	-0,020	0,0116	-0,042	0,003	2,856	1	0,091	0,981	0,958	1,003
Cluster	-0,099	0,0360	-0,169	-0,028	7,514	1	0,006	0,906	0,844	0,972
(Escala)	,215[b]	0,0065	0,202	0,228						

Nota. Variáveis associadas a aumento ou proteção contra erro estão enfatizadas em amarelo e azul, respectivamente.

A cartografia dos resultados (georreferenciados pelo endereço dos pacientes) é interessante, e mostra a concentração dos erros, especialmente o uso desnecessário e a prescrição de antimicrobianos com espectro excessivo em áreas centrais do município (**Figura 8**).

Figura 8. Mapas de Densidade de Kernel para endereço residencial de pessoas que tiveram antimicrobianos prescritos em Unidades Básicas de Saúde de Botucatu-SP, conforme categoria de uso apropriado/in apropriado.

Microbiologia das infecções

Embora haja convênio entre a Secretaria de Saúde do Município de Botucatu e o Hospital das Clínicas da UNESP, de 13.060 prescrições de antimicrobianos, somente 225 se deram após coleta de cultura. Destas, as prescrição relacionadas a ITU correspondia a 1712 instâncias e destas apenas 207 (90,2%) foi solicitado uroculturas, os demais correspondendo a secreções de pele, respiratórias ou conjuntivas. O agente mais frequentemente identificado foi, conforme esperado, *Escherichia coli* (88 culturas, 5 delas identificando isolados produtores de beta-lactamases de espectro estendido[ESBL]), seguida por *Staphylococcus aureus* (10 culturas, 2 isolados com resistência à Oxacilina). Os demais microrganismos, todos pouco representados, incluíram enterobactérias e estafilococos coagulase-negativos.

Formação de médicos para prescrição de antimicrobianos

Por tratar-se de município de pequeno porte, somente foram 24 médicos trabalhando regularmente em UBS consentiram em responder ao questionário sobre sua formação para prescrição de antimicrobianos. Destes, somente 10 (43%) tinham cursado residência médica. Quatro tinham mestrado e dois deles doutorado.

A mediana de idade era 34 anos (quartis, 26 e 42). Quanto ao tempo após graduação, relatava-se mediana de 8 anos (quartis, 1-19). Ao todo, 9 eram formados pela Faculdade de Medicina de Botucatu. Três eram graduados fora do Brasil (um na Bolívia, um em Cuba e outro na Rússia).

A **Figura 9** apresenta a distribuição do local de formação para uso de antimicrobianos. Como se pode constatar, quase metade dos médicos referia não acreditar ter sido educado nesse tema.

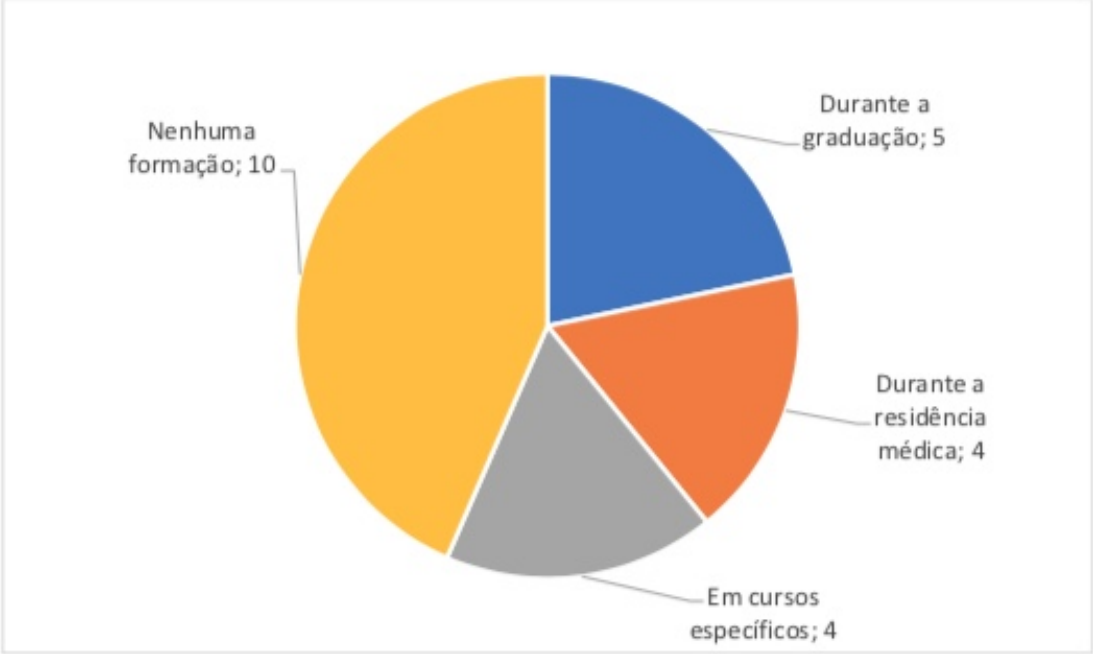


Figura 9. Local/momento mais relevante de formação para prescrição de antimicrobianos, conforme referidos por médicos atuando na atenção básica no Município de Botucatu-SP.

No entanto, de forma preocupante, 65% (15 médicos) identificavam a propaganda farmacêutica como uma fonte frequente de atualização. Em segundo lugar, estavam as experiências em hospitais após formação acadêmica (9 médicos, 39%). De forma espontânea, as principais síndromes infecciosas que informavam tratar eram: infecções do trato urinário, pneumonias e infecções de pele.

Discussão

Discussão

Embora faltem dados recentes, há estimativas de que pelo menos 60% da população de Botucatu-SP utilize regularmente os serviços de atenção básica à saúde.[149] Como se pode inferir de nossos resultados, a prescrição e a dispensação de antimicrobianos em UBS são relevantes em termos farmacoepidemiológicas. De fato, somente levando em consideração os oito agentes sistêmicos mais prescritos, obtemos um indicador de 146.385,50 DDD/100.000 habitantes. No período de um ano, houve pelo menos 1,5 dias de prescrição por cada munícipe. Tal número está claramente subestimado, já que o denominador utilizado não subtrai os 30%- 40% que são atendidos em convênios médicos ou clínicas particulares.

Um aspecto digno de nota é que, contrariamente a nossas expectativas, houve homogeneidade relevante das prescrições. Considerando a análise de *clusters*, todas as UBS diferiram nos padrões de dispensação em distância inferior a dois desvios-padrão. Esse aspecto pode se justificar pela relativamente reduzida carta de medicamentos disponibilizados nas farmácias da atenção básica.

Por outro lado, um aspecto que unifica a análise dos grupamentos, o georreferenciamento e a abordagem individual das prescrições foi a tendência a uso mais uniforme e menor ocorrência de erros em áreas periféricas. Tais áreas apresentam indicadores sociais de vulnerabilidade, incluindo baixa renda e menor escolaridade em relação aos demais bairros (conforme fundação SEADE: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/http://ipvs.seade.gov.br /view/pdf/ipvs/m un3507506.pdf).

Esse achado apresenta interessante coerência com os resultados de estudo de Klieman *et al*[82], que encontraram associação do maior consumo de antibióticos com áreas de maior índice de desenvolvimento humano (IDH), maior acesso a assistência privada e urbanização. Embora precisemos de análises mais profundas, parece haver uma relação direta entre renda/poder aquisitivo e prescrições que, inferimos, podem ser desnecessárias ou excessivas.

Em uma revisão recente sobre o uso inapropriado e os benefícios de auditoria prescritiva (*antimicrobial stewardship*), Yau *et al*[150] enfatizaram a importância da educação continuada dos médicos sobre o tema, especialmente em áreas rurais e remotas. Como pudemos constatar – apesar da pequena amostra – a maior parte dos médicos atendendo em atenção básica no Município de Botucatu tem formação inicial e atualização inadequadas sobre o tema.

É possível teorizar que, com formação insuficiente, os profissionais estejam mais suscetíveis às expectativas dos pacientes e familiares. Há na literatura evidência robusta sobre o impacto das expectativas dos pacientes, especialmente aqueles de maior renda, sobre os padrões de prescrição de antimicrobianos.[151,152] Essa influência é acentuada em países de baixa ou média renda, onde o controle da dispensação e/ou venda é mais precário.[153,154] Vive- se, portanto, um paradoxo: em locais de acesso limitado à saúde, aqueles com maior poder aquisitivo influenciam de forma nociva as recomendações para terapia antimicrobiana.

Os "drivers" externos da prescrição de antimicrobianos[155] tem sido analisado com ferramentas da "economia comportamental". Esse novo ramo, nascido da fusão entre conceitos da psicologia e da econometria, ressalta a subjetividade e irracionalidade das escolhas humanas. A partir desse princípio, postula-se que o uso inapropriado de antimicrobianos depende de decisões

tomadas de forma rápida, pouco reflexiva e sujeita às mais diversas pressões internas e externas sentidas pelo prescritor.[156]

O exemplo mais extensamente estudado de uso desnecessário e/ou excessivo de antimicrobianos diz respeito às infecções do aparelho respiratório. Otites, faringite e mesmo pneumonias de origem viral e/ou alérgica são motivo frequente de prescrição desses agentes.[157] É digno de nota que, em nossos resultados, pneumonias, faringites e otites estavam associadas a erros múltiplos na prescrição de antibióticos. O exemplo oposto é o das infecções sexualmente transmissíveis, cuja correção terapêutica talvez se deva ao sucesso dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde.[158]

Em termos de classe farmacológica, chama atenção o uso inapropriado das penicilinas (especialmente quando desnecessárias) e das quinolonas (em geral em situação de espectro excessivo). Este último aspecto é preocupante, tendo em vista os recentes alertas sobre possíveis eventos adversos do uso de medicações como norfloxacina, ciprofloxacino e levofloxacino – especialmente aqueles associados a danos ao tecido conjuntivo.[159]

O fato de encontrarmos associação entre uso inapropriado de antimicrobianos e faixa etária maior que 80 anos é também preocupante. De certa forma, corresponde aos achados da literatura que caracterizam maior ansiedade médica e expectativa dos pacientes em relação a supostas infecções no idoso.[160] Adicionalmente, tal uso representa riscos relacionados a eventos adversos, diarreia por *Clostridioides difficile* e alterações no microbioma que comprometem seriamente a eficácia de futura terapia anti-infecciosa.[161]

A taxa global de uso inapropriado de antimicrobianos (quase 61%) não surpreende, assim como os achados microbiológicos (raros, mas relevantes) que

apontam para resistência crescente na comunidade.[94] Também as anotações sobre antibióticos são precárias – razão pela qual somente um quinto das prescrições puderam ser adequadamente avaliadas.

Além desta, nosso estudo tem outras limitações: o período curto de observação, a região geográfica restrita e a não possibilidade de acompanhamento prospectivo dos pacientes de UBS. De fato, realizamos uma pesquisa exploratória e descritiva, que tem ampla superfície, mas requer aprofundamento. Nesse sentido, as abordagens ecológico-geográficas, análise de *clusters* e caracterização das prescrições individuais mostraram uma coerência que favorece a robustez de nossa abordagem.

A Atenção primaria de saúde é um campo bastante fértil para a adoção de estratégias voltadas à redução do consumo e prescrição de antimicrobianos. Dificilmente em outro nível de atenção é possível acessar o usuário ou seu cuidador, e intervenções com inclusão desses atores podem representar mudanças para além do período de tratamento. Também é o local onde toda equipe de profissionais de saúde pode ter maior protagonismo na atenção ao usuário e se beneficiar, como equipe, das estratégias implementadas, visando a um uso mais racional dos medicamentos, com benefícios para o paciente e para a sociedade. Isso mostra a necessidade de criação de documentos oficiais com padronização dessa classe de medicamentos e protocolos clínicos de tratamento das principais infecções comunitárias na Atenção Primária. Sugere-se que estas ações, subsidiem a discussão e implementação de práticas mais estruturadas de controle de IRAS e manejo de antimicrobianos na APS.

Em conclusão, identificamos em nosso estudo os já reconhecidos fatores associados à prescrição inapropriada (classes de antimicrobianos, infecções

respiratórias), e a associação entre áreas de vulnerabilidade social e menor uso inapropriado nos permitiu *insights* que embasarão pesquisas futuras.

Conclusão

Conclusão

- A análise ecológica mostrou padrões de dispensação de antimicrobianos sistêmicos bastante homogênea nas Unidades Básicas de Saúde do Município de Botucatu-SP. Houve especial similaridade entre unidades localizadas na periferia ou regiões rurais.
- Em ambas as abordagens (ecológica e individual) registrou-se o uso intenso de penicilinas, cefalosporinas, quinolonas e metronidazol.
- De 13.060 instâncias de prescrição entre julho/2018 e junho/2019, somente 2191 (16,8%) traziam anotações de prontuário completas para permitir avaliação de adequação. Destas, 60% apresentavam pelo menos um erro, e 24% múltiplas inadequações.
- Os erros foram mais frequentes em idosos acima de 80 anos, na prescrição para infecções respiratórias e no uso de quinolonas e penicilinas. Por outro lado, foram menos frequentes no tratamento de Infecções Sexualmente Transmissíveis e em unidades localizadas em regiões de alta vulnerabilidade social.
- Como esperado, a coleta de exames microbiológicos foi pequena. Ainda assim, chama atenção que 5 de 88 isolados de *Escherichia coli* eram produtores de beta-lactamases de espectro estendido, e 2 de 10 isolados de *Staphylococcus aureus* eram resistentes à oxacilina.
- Apesar da pequena amostra, foi possível verificar a formação insuficiente dos médicos que atuam na atenção primária para a prescrição correta de antimicrobianos.

Referencias

Referências

1. Silva AS, Maciel GA, Wanderley LSL, Wanderley AG. Indicadores do uso de medicamentos na atenção primária de saúde: uma revisão sistemática. Rev Panam Salud Publica. 2017; 41:132.

2. Munita JM, Arias CA. Mechanisms of Antibiotic Resistance. Microbiol Spectr. 2016; 4(2): 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015.

3. Kaae S, Malaj A, Hoxha I. Antibiotic knowledge, attitudes and behaviours of Albanian health care professionals and patients-a qualitative interview study. J Pharm Policy Pract. 2017;

4. Pavyde E, Veikutis V, Maciuliene A, et al. Public Knowledge, Beliefs and Behavior on Antibiotic Use and Self- Medication in Lithuania. Int J Environ Res Public Health. 2015;

5. Michael CA, Dominey-Howe D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. Frontiers in public health. 2014;

6. Roca I, Akova M, Baquero F, et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. New microbes and new infections. 2015;

7. Brasil. Decreto-lei nº 8448, de 6 de maio de 2015. Regulação da Fiscalização dos Produtos de Uso Veterinário [internet]. Diário Oficial da União. 6 maio 2015.

8. Davis MA, Hancock DD, Besser TE. Multiresistant clones of Salmonella enterica: The importance of dissemination. The Journal of laboratory and clinical medicine. 2002;

9. Vieira PN, Vieira SLV. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. Arquivo de ciências da saúde UNIPAR, Umuarama, v..21, n.3 setembro
/ dezembro de 2017;

10. Santos AL et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial [online]. 2007;

11. Fleming, A. (1945)."O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina 1945 - Penicilina: Palestra Nobel". *NobelPrize.org.* Recuperado em 17 de outubro de 2020.

12. MacPherson EE, Reynolds J, Sanudi E, Nkaombe A, Phiri C, Mankhomwa J, Dixon J, Chandler CIR. Understanding antimicrobial resistance through the lens of antibiotic vulnerabilities in primary health care in rural Malawi. Glob Public Health. 2021 Dec 21:1-17.

13. Chandler CIR. Current accounts of antimicrobial resistance: stabilisation, individualisation and antibiotics as infrastructure. Palgrave Commun. 2019 May 22;5(1):53.

14. O ´Neil J. Tackling Drug-Resistant Infections Globally: final report and recommendations. London, UK: AMR Review, 2016.

15. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022 Feb 12;399(10325):629-655.

16. Sugden R, Kelly R, Davies S. Combatting antimicrobial resistance globally. Nat Microbiol. 2016;1:16187

17. Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, Edwards JE, Gilbert D, Rice LB, Scheld M, Spellberg B, Bartlett J. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2009;48:1-12.

18. O'Neill J. Review on Antimicrobial Resistance; London: 2014. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations.

19. US Centers for Disease Control and Prevention .US Department of Health and Human Services; Atlanta, GA: 2019. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019

20. Naylor NR, Atun R, Zhu N, et al. Estimating the burden of antimicrobial resistance: a systematic literature review. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2018;**7**:58

21. Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, et al. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis.* 2019;**19**:56–66.

22. Lim C, Takahashi E, Hongsuwan M, et al. Epidemiology and burden of multidrug-resistant bacterial infection in a developing country. *eLife.* 2016;

23. Temkin E, Fallach N, Almagor J, Gladstone BP, Tacconelli E, Carmeli Y. Estimating the number of infections caused by antibiotic-resistant Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in 2014: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2018;**6**:e969–e979.

24. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. https://www.cdc.gov/getsmart/healthcare/implementation/core-elements.html>

25. Nathwani, D; Sneddon, J. Practical Guide to Antimicrobial Stewardship in Hospitals. BiomérieuxR. http://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2013/07/Stewardship-Booklet-Practical-Guide-to-Antimicrobial-Stewardship-in-Hospitals.pdf>.

26. OMS, 2020.WHO. (2020). Resistência aos antibióticos: fatos- chave . https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic- resistance

27. de Menezes RM, Krummennauer EC , Carneiro M, & Renner JDP. "Antimicrobial Stewardship Programmes in Brazil: introductory analysis", Research, Society and Development,. 2022 1.1(7)

28. ANVISA. (2018). Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/publicacoes/item/diretriz-nacional-para-elaboracao-de-programa-de-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos-em-servicos-de-saude.

29. ANVISA. (2019). Projeto Stewardship Brasil. Avaliação Nacional dos Programas de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Adulto dos Hospitais Brasileiros. http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Projeto+Stewardship+Brasil/435012dc-4709-4796-ba78-a0235895d901.

30. Lima CC, Benjamim SCC, Santos RFS. Mecanismo de resistência bacteriana frente aos fármacos: uma revisão. Cuidarte Enferm. 2017; 8(2):105-13.

31. Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Yolken RH. Manual of Clinical Microbiology. 8a ed. Washington: ASM Press; 2017.

32. Duo Filho VB, Belotti NCU, Paschoal VDA, Nardi SMT, Pedro HDSP. – Mycobacterium leprae: aspectos da resistência aos fármacos na poliquimioterapia. Arq. Ciências saúde UNIPAR. 2021; 25(1): 79-85.

33. Martins A, Cunha ML. Methicillin resistance in Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci: epidemiological and molecular aspects. Microbiol Immunol. 2007;51(9):787-795.

34. Jeon CY, Muennig P, Furuya EY, Cohen B, Nash D, Larson EL. Burden of present-on-admission infections and health care-associated infections, by race and ethnicity. Am J Infect Control. 2014 Dec;42(12):1296-302.

35. Packer, S.J., Cairns, S., Robertson, C., Reilly, J.S. & Willocks, L.J. Determining the effect of social deprivation on the prevalence of healthcare-associated infections in acute hospitals: a multivariate analysis of a linked data set. J. Hosp. Infect. 91(4), 351-357 (2015).

36. Song JH. Advances in pneumococcal antibiotic resistance. Expert Rev Respir Med. 2013;7:491-8.

37. Kirkcaldy RD, Zaidi A, Hook EW 3rd, et al. Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005- 2010. Ann Intern Med. 2013;158:321-8.

38. Mediavilla JR, Chen L, Mathema B, Kreiswirth BN. Global epidemiology of community- associated methicillin resistant Staphylococcus aureus (CA-MRSA). Curr Opin Microbiol. 2012;15:588-95.

39. Pires FV, da Cunha Mde L, Abraão LM, Martins PY, Camargo CH, Fortaleza CM. Nasal Carriage ofStaphylococcus aureus in Botucatu, Brazil: A Population-Based Survey. PLoS One. 2014;9:e92537.

40. Baptista MGFM. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 42 f. 2013. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) — Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.

41. Correia C, Costa E, Peres A, Alves M, Pombo G, Estevinho L. Etiologia das infecções do tracto urinário e sua susceptibilidade aos antimicrobianos [Etiology of urinary tract infections and antimicrobial susceptibility of urinary pathogens]. Acta Med Port. 2007 Nov-Dec;20(6):543-50.

42. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Infecção do trato urinário. São Paulo: FEBRASGO; 2021 (Protocolo FEBRASGO-Ginecologia, n. 49/ Comissão Nacional Especializada em Uroginecologia e Cirurgia Vaginal).

43. Alves MS, Junior MAFB, Amaral S dos S, Silva RL da, Oliveira ACF de, Araújo JVF, Pacheco WB. Perfil de resistência bacteriana em uroculturas realizadas em são luís – maranhão. Saúde (Sta. Maria) [Internet]. 30º de março de 2021 [citado 9º de agosto de 2022];47(1).

44. Filho ES; Vieira HRAL; Castro FFSC. Perfil bacteriano e resistência a antibióticos padrões em gestantes com bacteriúria sintomática e assintomática no distrito federal. 2021. Brazilian Journal of Health Review.

45. Silva WT da, Ferreira Júnior D de L. Susceptibilidade antimicrobiana das infecções do trato urinário em mulheres assistidas na Atenção Básica de Caruaru/PE, Brasil. Rev. Cont. Saúde [Internet]. 19º de julho de 2022 [citado 9º de agosto de 2022];22(45):e11681.

46. Brito FIR et al. Infecção urinária: prevalência e teste de susceptibilidades a antibacterianos em gestantes atendidas em um município do Ceará. Boletim Informativo Geum. 2015;6(3):30-36.

47. Moreira VM et al. Incidência bacteriana da Escherichia coli e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes de um hospital oncológico. Revista Científica da Faminas. 2015;11(1):53-60.

48. Pigosso YG, Silva CM, Peder LD. Infecção do trato urinário em gestantes: incidência e perfil de suscetibilidade. Acta Biomedica Brasiliensia. 2016;7(1):64-73.

49. Póvoa CP et al. Evolução da resistência bacteriana em infecção comunitária do trato urinário em idosos. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção. 2019;9(1):8-14.

50. Rocha JL, Tuon FF, Johnson J R. Sex, drugs, bugs, and age: rational selection of empirical therapy for outpatient urinary tract infection in an era of extensive antimicrobial resistance. Braz J Infect Dis. 2012;16(:115-21

51. Dias VC, da Silva VL, Firmo Ede O et al. Distribution of ESBL-producing enterobacteria associated to community-acquired monomicrobial urinary tract infections and antimicrobial susceptibility trends over a 9- year period. J Chemother. 2012;24:178-81.

52. Salles MJ, Zurita J, Mejía C, Villegas MV; Latin America Working Group on Bacterial Resistance. Resistant gram-negative infections in the outpatient setting in Latin America. Epidemiol Infect. 2013;141:2459-72.

53. Abreu AG, Marques SG, Monteiro-Neto V, Gonçalves AG. Extended-spectrum β- lactamase-producing enterobacteriaceae in community-acquired urinary tract infections in São Luís, Brazil. Braz J Microbiol. 2013;44:469-71.

54. Alves DMS, Edelweiss MK, Botelho LJ. Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. Rev Bras Med Fam Comunidade. 2016;11:1-12.

55. Carvalho HEF, Sousa AFL, Almeida CAPL, Moura MEB, Andrade D, Valle ARMC. Analysis of antimicrobial prescriptions in Primary Healthcare. Rev Esc Enferm USP. 2020;54:e03607.

56. Polisel CG, Bergê RS. Avaliação da conformidade de prescrições médicas e dispensação de antimicrobianos. Rev Bras Prom Saúde [Internet]. 2014 [citado 2016 nov. 20];27(1):21-8.

57. Adisa R, Fakeye TO, Aindero VO. Evaluation of prescription pattern and patients' opinion on healthcare practices in selected primary healthcare

facilities in Ibadan, South-Western Nigeria. Afr Health Sci. 2015;15(4):1318-29

58. Covvey JR, Johnson BF, Elliott V, Malcolm W, Mullen AB. An association between socioeconomic deprivation and primary care antibiotic prescribing in Scotland. J Antimicrob Chemother. 2014;69(3):835-41.

59. Oliveira LB, Valle ARM, Magalhães RL, Andrade DF, Sousa AF, Queiroz AA. Prevalence of community infections diagnosed in the family health strategy. Rev enferm UFPE. 2016; 10(Supl. 1): 325-6.

60. Tavares NUL, Bertoldi AD, Baisch ALM. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2008.

61. Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelim L, et al. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. J Bras Pneumol. 2018;44(5):405-423

62. de Oliveira RX, da Silva CH, Gomes AP, Moreira TR, Braga LM. Resistência antimicrobiana na pneumonia adquirida na comunidade: revisão de literatura. VITTALLE-Revista de Ciências da Saúde.2021; 33(3), 76-88.

63. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Orientações do Ministério da Saúde para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020a, 19 p.

64. Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini AM, Brito GVD, .Dal- Pizzol F. Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva.2020;32, 166-196.

65. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gan- dra S, Levin SA, Goossens H, Laxminarayan R. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. Proc Natl Acad Sci USA 2018; 115(15):E3463-E3470.

66. Pan American Health Organization (PAHO). Flo- rida International University. *Recommendations for Implementing Antimicrobial Stewardship*

Programs in Latin America and the Caribbean: Manual for Pu- blic Health Decision-Makers [Internet]. Washington, D.C.: PAHO; 2018 [cited 2019 nov 1]. Available from: http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/4964

67. Brandão CM, Guerra Júnior AA, Cherchiglia ML, Andrade EIG, Almeida AM, Silva GD, et al. Gastos do Ministério da Saúde do Brasil com medicamentos de alto custo: uma análise centrada no paciente. Value Health. 2011; 14(5): 71-7.

68. Krockow EM, Colman AM, Chattoe-Brown E, Jenkins DR, Perera N, Mehtar S, Tarrant C. Balancing the risks to individual and society: a systematic review and syn- thesis of qualitative research on antibiotic prescribing behaviour in hospitals. *J Hosp Infect* 2019; 101(4):428- 439.

69. Araújo BC, Melo RC, Bortoli MC, Bonfim JRA, Toma TS. Prevenção e controle de resistência aos antimicrobianos na Atenção Primária à Saúde: evidências para políticas [Prevention and control of antimicrobial resistance in Primary Health Care: evidence for policies]. Cien Saude Colet. 2022 Jan;27(1):299-314.

70. Brasil. (1988). Constituição da República Federativa do http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm

71. Brasil (1990) Lei nº 8.080, de 19 de setembro. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htmBrasil. (2004).

72. Política Nacional de Assistência Farmacêutica. Resolução no 338, de 06 de maio de 2004. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/ 2004/res0338_06_05_2004. html.Brasil. 1990.

73. Brasil. Política Nacional de Medicamentos., (1998) (testimony of Brasil. Ministério da Saude. Secretaria de Politicas de Saude).

74. WHO. (1993). Definition of environmental health developed at WHO consultation in Sofia, Bulgaria. World Health Organization - WHO.

75. Conceição, P. S. da, & Mella Junior, S. E. (2015). O fracionamento de medicamentos e suas contribuições para o descarte e uso racional de medicamentos na rede pública. 9, 4–8.

76. Mendes, Z., Crisóstomo, S., Marques, F. B., Martins, A. P., Rodrigues, V., & Ribeiro, C. F. (2010). Desperdício de medicamentos no ambulatório em Portugal. Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, 26(1), 12–20.

77. Murakami, I., Neto, L. M. R., & Silva, A. M. (2012). The importance of fractionation of drugs to sustain: A pilot study. 93(2), 221–224

78. ANVISA. (2006). RDC no 80 de 11 de maio de 2006. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0080_11_05_2006.html. ANVISA. (2006). Medicamentos fracionados: Guia para farmácias e drogarias (Vol. 1).

79. Brasil. RDC nº 80, de 11 de maio de 2006. Dispõe sobre o fracionamento de medicamento, (2006).https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2006/rdc0080_11_05_2006.html

80. Brasil. RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação, (2011).

81. Lynch JP 3rd, Clark NM, Zhanel GG. Evolution of antimicrobial resistance among Enterobacteriaceae (focus on extended spectrum β-lactamases and carbapenemases). Expert Opin Pharmacother. 2013;14:199-210.

82. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Chiaravalloti Neto F, Lobo RD, Pedroso de Lima AC, Levin AS. The Impact of Restricting Over-the-Counter Sales of Antimicrobial Drugs: Preliminary Analysis of National Data. Medicine (Baltimore). 2015;94:e1605.

83. Kliemann BS, Levin AS, Moura ML, Boszczowski I, Lewis JJ. Socioeconomic Determinants of Antibiotic Consumption in the State of São Paulo, Brazil: The Effect of Restricting Over-The-Counter Sales. PLoS One. 2016;11:e0167885.

84. Novaretti MCZ.; Aquino S; Piscopo MR. Controle De Vendas De Antibióticos No Brasil: Análise Do Efeito Dos Atos Regulatórios No Uso Abusivo Pelos consumidores. Revista Acadêmica São Marcos, Alvorada, volume 4, 2014.

85. Diaz SJD. Proposta de intervenção para reduzir o uso de antibióticos sem prescrição médica na ESF Bom Sucesso, Arapiraca – AL. Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Especialização em Atenção Básica em Saúde da Família, Universidade Federal de Minas Gerais, para obtenção do Certificado de Especialista. Maceió / Alagoas, 2015

86. Moraes AL, Araújo NGP, Braga TL. Automedicação: Revisando A Literatura Sobre A Resistência Bacteriana Aos Antibióticos. Revista Eletrônica Estácio Saúde - Volume 5, 2016.

87. Ascari RA, Ferraz L, Buss E, Rennau LR, Brum MLH. Estratégia Saúde Da Família: Automedicação Entre Os Usuários. Rev. Uningá Review [Internet]. 2014 May 12 [Cited 2022 Aug. 11];18(2).

88. Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS). Declaração de Alma-Ata. In: Conferência Internacional Sobre Cuidados Primários de Saúde, 6-12 set 1978, Alma- Ata. [site da Internet] 2008. Disponível em: http://www.opas.org.br/promocao/ uploadArq/Alma-Ata.pdf

89. Fleury S. A questão da democracia na saúde. Bases conceituais da reforma sanitária brasileira. In: Fleury S, organizadores. Saúde e Democracia: a luta do CE- BES. São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p. 25-41.

90. Cordeiro H. Instituto de Medicina Social e a Luta pela Reforma Sanitária: Contribuição à Historia do SUS. Physis 2004; 14(2):343-362.

91. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Ministério da Previdência e Assistência Social. Boletim da 8a. Con- ferencia Nacional de Saúde. Ed. Brasília: DF; 1986.

92. Heimann LS. et al. Atenção primária em saúde: um estudo multidimensional sobre os desafios e potencialidades na Região Metropolitana de São Paulo (SP, Brasil). Ciência & Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 16, n. 6, p. 2877-2887, 2011.

93. Araujo WRM, Queiroz RCS, Rocha TAH, Silva NCD, Thumé E, Tomasi E, Facchini LA, Thomaz EBAF. Structure and work process in primary care and hospitalizations for sensitive conditions. Rev Saude Publica. 2017; 17;51:75

94. BRASIL. MinistÈrio da Sa˙de. AvaliaÁ„o da ImplantaÁ„o do Programa de Sa ˙- de da FamÌlia em Dez Grandes Centros Urbanos: sÌntese dos principais resulta- dos. BrasÌlia: MinistÈrio da Sa˙de, 2002.

95. Brasil. Ministério da Saúde (MS). *Política nacional de atenção básica*. Brasília: MS; 2006. (Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Pactos pela Saúde).

96. Viana ALDA. et al. Indicadores de monitoramento da implantação do PSF em grandes centros urbanos. Relatório síntese da pesquisa. 2002.26(9): 891-898, 1988(SPERLING, 2017).

97. Nascimento PR, Zioni F. O Sistema Único de Saúde como observatório de direitos sociais: uma reflexão a partir das Ciências Sociais. Interface Comun Saúde Educ 2010; 14(32):199-205.

98. Lavras C. Atenção Primária à Saúde e a Organização de Redes Regionais de Atenção à Saúde no Brasil. Saúde Soc 2011; 4: 867–874.

99. Padoveze MC, Figueiredo RM. O papel da Atenção Primária na prevenção de Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde. Revista da Escola de Enfermagem da USP, São Paulo , v. 48,n. 6,p. 1137- 1144, Dez. 2014.

100. Lima CC et al. Bacterial Resistence Mechanism Drugs: A Review. Cuidarte Enfermagem 11;1;105–113.

101. Frauches D de O, Lopes IBC, Giacomin HTA, Pacheco JPG, Costa RF, Lourenço CB. Doenças respiratórias em crianças e adolescentes: um perfil dos atendimentos na atenção primária em Vitória/ES. Rev Bras Med Fam Comunidade [Internet]. 22º de maio de 2017 [citado 11º de agosto de 2022];12(39):1-11

102. Moore M, Stuart B, Hobbs FR, Butler CC, Hay AD, Campbell J, Delaney BC, Broomfield S, Barratt P, Hood K, Everitt H, Mullee M, Williamson I, Mant D, Little P; DESCARTE investigators. Influence of the duration of penicillin prescriptions on outcomes for acute sore throat in adults: the DESCARTE prospective cohort study in UK general practice. Br J Gen Pract. 2017 Sep;67(662):e623-e633.

103. Razai M, Hussain K. Improving antimicrobial prescribing practice for sore throat symptoms in a general practice setting. BMJ Qual Improv Rep. 2017;6. pii: u211706.w4738.

104. Aabenhus R, Hansen MP, Saust LT, Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. NPJ Prim Care Respir Med. 2017;27:37.

105. Zhao SR, Griffin MR, Patterson BL, Mace RL, Wyatt D, Zhu Y, Talbot HK. Risk Factors for Outpatient Use of Antibiotics in Children with Acute Respiratory Illnesses. South Med J. 2017;110:172-180.

106. Lindbäck H, Lindbäck J, Melhus Å. Inadequate adherence to Swedish guidelines for uncomplicated lower urinary tract infections among adults in general practice. APMIS. 2017;125:816-21.

107. Wong CKM, Kung K, Au-Doung PLW, Ip M, Lee N, Fung A, Wong SYS. Antibiotic resistance rates and physician antibiotic prescription patterns of uncomplicated urinary tract infections in southern Chinese primary care. PLoS One. 2017;12:e0177266.

108. van Hecke O, Wang K, Lee JJ, Roberts NW, Butler CC. Implications of Antibiotic Resistance for Patients' Recovery From Common Infections in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Infect Dis. 2017;65:371-382.

109. Schmutz C, Bless PJ, Mäusezahl D, Jost M, Mäusezahl-Feuz M; Swiss Sentinel Surveillance Network. Infection. 2017.

110. McCullough AR, Pollack AJ, Plejdrup Hansen M, Glasziou PP, Looke DF, Britt HC, Del Mar CB. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. Med J Aust. 2017;207:65-69.

111. George CE, Norman G, Ramana GV, Mukherjee D, Rao T. Treatment of uncomplicated symptomatic urinary tract infections: Resistance patterns and misuse of antibiotics. J Family Med Prim Care. 2015;4:416-21.

112. Nitsch-Osuch A, Gyrczuk E, Wardyn A, Życinska K, Brydak L. Antibiotic Prescription Practices Among Children with Influenza. Adv Exp Med Biol. 2016;905:25-31.

113. Kamikawa J, Granato CF, Bellei N. Viral aetiology of common colds of outpatient children at primary care level and the use of antibiotics. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2015;110:884-9.

114. Bozic B, Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. Arch Dis Child. 2015;100:966-9.

115. Teck KC, Ghazi HF, Bin Ahmad MI, Binti Abdul Samad N, Ee Yu KL, Binti Ismail NF, Bin Esa MAA. Knowledge, Attitude, and Practice of Parents Regarding Antibiotic Usage in Treating Children's Upper Respiratory Tract Infection at Primary Health Clinic in Kuala Lumpur, Malaysia: Pilot Study. Health Serv Res Manag Epidemiol. 2016;3:2333392816643720.

116. Tang Y, Liu C, Zhang X. Performance associated effect variations of public reporting in promoting antibiotic prescribing practice: a cluster randomized-controlled trial in primary healthcare settings. Prim Health Care Res Dev. 2017;18:482-491.

117. Lima MG, Dutra KR, Martins UCM. Prescribing indicators in primary health care in Belo Horizonte, Brazil: associated factors. Int J Clin Pharm. 2017;39:913-918.

118. Souza AFL, et al. Representações sociais da infecção comunitária por profissionais da atenção primária. Acta Paulista de Enfermagem. 2015;28(5):454-459.

119. Holm A, Cordoba G, Sørensen TM, Jessen LR, Siersma V, Bjerrum L. Point of care susceptibility testing in primary care - does it lead to a more appropriate prescription of antibiotics in patients with uncomplicated urinary tract infections? Protocol for a randomized controlled trial. BMC Fam Pract. 2015;16:106

120. Haldrup S, Thomsen RW, Bro F, Skov R, Bjerrum L, Søgaard M. Microbiological point of care testing before antibiotic prescribing in primary care: considerable variations between practices. BMC Fam Pract. 2017;18:9.

121. Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Cochrane Database Syst Rev. 2017;9:CD004417.

122. Raft CF, Bjerrum L, Arpi M, Jarløv JO, Jensen JN. Delayed antibiotic prescription for upper respiratory tract infections in children under primary care: Physicians' views. Eur J Gen Pract. 2017;23:190-195.

123. Roque F, Teixeira-Rodrigues A, Breitenfeld L, Piñeiro-Lamas M, Figueiras A, Herdeiro MT. Decreasing antibiotic use through a joint intervention targeting physicians and pharmacists. Future Microbiol. 2016;11:877-86.

124. Dyar OJ, Huttner B, Schouten J, Pulcini C; ESGAP (ESCMID Study Group for Antimicrobial stewardshiP). What is antimicrobial stewardship? Clin Microbiol Infect. 2017 Sep 4. pii: S1198-743X(17)30489-5.

125. Cox JA, Vlieghe E, Mendelson M, Wertheim H, Ndegwa L, Villegas MV, Gould I, Levy Hara G. Antibiotic stewardship in low-and middle-income countries: 'same, but different'? Clin Microbiol Infect. 2017 Jul 13. pii: S1198-743X(17)30365-8.

126. Wiskirchen DE, Summa M, Perrin A. Antibiotic stewardship: The FP's role. J Fam Pract. 2016;65:876-885.

127. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION – CDC. Antibiotic Use in the United States, 2017: Progress and Opportunities. 2017[a].

128. Guedes RAC, Alvares ACM. O uso racional de antimicrobianos como prevenção da resistência bacteriana. [S.I]: Senaaires, 2014.

129. Soares, T.; Simón, A. Uso de antibióticos em infecções respiratórias superiores. Boletim do CIM, p. 13–14, 2015.

130. Nogueira JC, Melo Diniz Mde F, Lima EO, Lima ZN. Identification and antimicrobial susceptibility of acute external otitis microorganisms. Braz J Otorhinolaryngol. 2008 Jul-Aug;74(4):526-30.

131. Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA, Pankey GA, Seleznick M, Volturo G, Wald ER, File TM Jr; Infectious Diseases Society of America. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(8):e72-e112

132. IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Censo Brasileiro de 2010. Rio de Janeiro: IBGE, 2012. https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados/sp/botucatu.html, acesso fev/2022

133. Disponível em: http://leismunicipa.is/dvtef/ Acesso em fevereiro de 2022.

134. Disponível em: http://saude.botucatu.sp.gov.br/ Acesso em fevereiro de 2022.

135. Mendonça MHM, Matta GC, Gondim R, et al, organizadores. Atenção Primária à Saúde no Brasil: conceitos, práticas e pesquisa. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2018

136. Ojeda JJ, Freire JM, Gérvas J. La coordinación entre Atención Primaria y Especializada: Reforma del sistema sanitario o reforma del ejercicio profesional. Rev Adm Sanit [internet]. 2006 4(2):357-82.

137. www.emv.fmb.unesp.br/publicacoes/saude_publica/botucatu_dados_2008.pdf , 2008.

138. Botucatu em dados : indicadores de saúde : triênios 2007 a 2009 : 2010 a 2012 / [Luana Carandina; Margareth A. Santini de Almeida, coordenadores]. - Botucatu : Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu, 2015

139. Giovanella LL, Costa LV, Carvalho AI, Conill EM. Sistemas municipais de saúde e a diretriz da integralidade da atenção: critérios para avaliação. Saúde Debate 2002;26(60):37-61.

140. Kawanami GH, Fortaleza CM. Factors predictive of inappropriateness in requests for parenteral antimicrobials for therapeutic purposes: a study in a small teaching hospital in Brazil. Scand J Infect Dis. 2011;43:528-35.

141. Giacomini JL, Fortaleza CM. Use of parenteral antimicrobials in very small hospitals in inner Brazil: patterns, determinants, and opportunities for interventions in developing countries. J Hosp Infect. 2017;96:290-293.

142. Michaelidis CI, Fine MJ, Lin CJ, Linder JA, Nowalk MP, Shields RK, Zimmerman RK, Smith KJ. The hidden societal cost of antibiotic resistance per antibiotic prescribed in the United States: an exploratory analysis. BMC Infect Dis. 2016;16:655.

143. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis 1987; 40:373-83.

144. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol 1994; 47:1245-51.

145. Martins M, Blais R, Miranda NN. Avaliação do índice de comorbidade de Charlson em internações da região de Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil [Evaluation of the Charlson comorbidity index among inpatients in Ribeirão Preto, São Paulo State, Brazil]. Cad Saude Publica. 2008 Mar;24(3):643-52.

146. Natsch S, Hekster YA, de Jong R, Heerdink ER, Herings RM, van der Meer JW. Application of the ATC/DDD methodology to monitor antibiotic drug use. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1998;17:20-4.

147. Kunin CM, Tupasi T, Craig WA. Use of antibiotics. A brief exposition of the problem and some tentative solutions. Ann Intern Med 1973;79:555–60.

148. Jones SR, Pannell J, Barks J, Yanchick YA, Bratton T, Browne R, et al. The effect of an educational program upon hospital antibiotic use. Am J Med Sci 1977;273:79–85.

149. Kiffer CR, Camargo EC, Shimakura SE, Ribeiro PJ Jr, Bailey TC, Pignatari AC, Monteiro AM. A spatial approach for the epidemiology of antibiotic use and resistance in community-based studies: the emergence of urban clusters of Escherichia coli quinolone resistance in Sao Paulo, Brasil. Int J Health Geogr. 2011;10:17.

150. Carandina L. Dados demográficos e principais indicadores de saúde nas áreas de abrangência das Unidades de Saúde da rede básica do município de Botucatu-SP, no qüinqüênio 2000 a 2004 – Botucatu em Dados 2005; Unesp: Botucatu, 2005.

151. Yau JW, Thor SM, Tsai D, Speare T, Rissel C. Antimicrobial stewardship in rural and remote primary health care: a narrative review. Antimicrob Resist Infect Control. 2021;10(1):105.

152. Boiko O, Gulliford MC, Burgess C. Revisiting patient expectations and experiences of antibiotics in an era of antimicrobial resistance: Qualitative study. Health Expect. 2020;23(5):1250-1258.

153. M, Round T, Samaranayaka S, Kostopoulou O. Expectations for antibiotics increase their prescribing: Causal evidence about localized impact. Health Psychol. 2017 Apr;36(4):402-409.

154. World Health Organization. Antimicrobial prescription in primary care. Geneva: WHO, 2018.

155. Khare S, Pathak A, Stålsby Lundborg C, Diwan V, Atkins S. Understanding Internal and External Drivers Influencing the Prescribing Behaviour of Informal Healthcare Providers with Emphasis on Antibiotics in Rural India: A Qualitative Study. Antibiotics (Basel). 2022 Mar 29;11(4):459.

156. Richards AR, Linder JA. Behavioral Economics and Ambulatory Antibiotic Stewardship: A Narrative Review. Clin Ther. 2021 Oct;43(10):1654-1667

157. Dutcher L, Degnan K, Adu-Gyamfi AB, Lautenbach E, Cressman L, David MZ, Cluzet V, Szymczak JE, Pegues DA, Bilker W, Tolomeo P, Hamilton KW. Improving Outpatient Antibiotic Prescribing for Respiratory Tract Infections in Primary Care: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Trial. Clin Infect Dis. 2022 Mar 23;74(6):947-956.

158. Brasil. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST). Brasília: Ministério da Saúde, 2020.

159. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA advises restricting fluoroquinolone antibiotic use for certain uncomplicated infections; warns about disabling side effects that can occur together. Washington: FDA, 2016.

160. Kong LS, Islahudin F, Muthupalaniappen L, Chong WW. Knowledge and Expectations on Antibiotic Use among Older Adults in Malaysia: A Cross-Sectional Survey. Geriatrics (Basel). 2019;4(4):61.

161. Beckett CL, Harbarth S, Huttner B. Special considerations of antibiotic prescription in the geriatric population. Clin Microbiol Infect. 2015;21(1):3-9.

162. Rodrigues FS, Amat HRA, Fortaleza CMCB. Impact of restriction of over-the-counter sales of antimicrobials on antimicrobial resistance in Escherichia coli from community-onset urinary tract infections in inner São Paulo State, Brazil. PLoS One. 2021;16(11):e0259632.

Anexos

Anexos

Anexo 1

FICHA AVALIAÇÃO DE USO DE ANTIMICROBIANOS

Unidade_____
Nome _____Sexo____ Idade_____
Endereço_____
Data Prescrição_____
Antimicrobianos_____
Posologia e duração_____

( ) Uso recente (último 6 meses) de antimicrobianos
Data _____
Antimicrobiano_____
Justificativa _____
Posologia e duração_____

( ) Pneumonia
( ) Rx ( )Infiltrado
( ) Tosse ( )Produtiva ( ) Febre ( ) Hemoptise
( ) Dispnéia ( ) Outros_____

( ) Infecção Urinária - ( ) Baixa ( ) Alta
( ) Disúria ( ) Polaciúria ( ) Febre ( ) Dor em loja renal ou Giordano +
( ) Urina I: ( ) Leucocitúria
( ) Cultura de urina ( )N ( )P
Agente_____
Antibiograma_____

( ) Pele
Localização _____
( ) Eritema ( ) Edema ( ) Dor ( ) Febre ( ) Úlcera: ( )Aguda ( )Crônica

( ) Faringite
( ) Hipertrofia de amígdalas ( ) Pontos purulentos ( ) Febre ( ) Petéquias de palato

( ) Otite Média Aguda
( ) Alterações otoscopia:_____

( ) IST

( ) Sífilis ( ) Uretrite ( )Úlcera genital

( ) Outros

( ) Sítio de infecção _____

( ) Sinais e sintomas_____

OUTRAS CULTURAS

Sítio/material:_____

Agente:_____

Antibiograma:_____

Outras informações

_____

_____

_____

_____

Anexo 2

QUESTIONÁRIO PARA MÉDICOS

Nome: _____Sexo: ____ Idade: _____

UBS/USF: _____

Ano de formatura: _____ Anos de atuação na atenção básica: _____

FACULDADE EM QUE GRADUOU-SE: _____

RESIDÊNCIA (s/n): _____. Qual: _____

TÍTULO DE ESPECIALISTA (s/n) _____. Qual: _____

MESTRADO (s/n): _____. Qual: _____

DOUTORADO (s/n): _____. Qual: _____

COMO AVALIA A FORMAÇÃO PARA PRESCRIÇÃO DE ANTIMICROBIANOS NA SUA GRADUAÇÃO? (Nota: 0-10): _____ .

Comentários:

_____

_____

REALIZOU ALGUMA FORMAÇÃO PARA USO DE ANTIMICROBIANOS APÓS A GRADUAÇÃO?

( ) Em residência/especialização

( ) Cursos específicos: _____

( ) Material didático: _____

( ) Outras: _____

COMO AVALIA A SUA FORMAÇÃO PARA PRESCRIÇÃO DE ANTMICROBIANOS APÓS SUA GRADUAÇÃO? (Nota: 0-10): _____.

ATUA EM HOSPITAL? (s/n): _____

RECEBE VISITA DE REPRESENTANTE DE INDÚSTRIA FARMACÊUTICA? (s/n): _____.

PARA QUAIS DAS INFECCÇÕES ABAIXO MAIS USA ANTIBIÓTICOS (NUMERE EM ORDEM DE FREQUÊNCIA): ( ) pneumonias; ( ) infecções de vias aéreas superiores; ( ) infecções do trato urinário; ( ) infecções de pele; ( ) infecções do aparelho reprodutivo (outras que não IST/DST); ( ) IST/DST; ( ) diarreias infecciosas.