



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE FEIRA DE SANTANA
DEPARTAMENTO DE SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE COLETIVA
MESTRADO ACADÊMICO EM SAÚDE COLETIVA

RAFAELA DANTAS DE SOUZA

POLÍTICAS FARMACÊUTICAS REGULATÓRIAS DE MEDICAMENTOS
ANTIMICROBIANOS EM PAÍSES COM SISTEMAS DE SAÚDE UNIVERSAIS

FEIRA DE SANTANA, BA

2022

RAFAELA DANTAS DE SOUZA

POLÍTICAS FARMACÊUTICAS REGULATÓRIAS DE MEDICAMENTOS
ANTIMICROBIANOS EM PAÍSES COM SISTEMAS DE SAÚDE UNIVERSAIS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), como requisito para Título de Mestre em Saúde Coletiva, com área de concentração em Políticas, Planejamento e Gestão em Saúde.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Maria Lúcia Silva Servo

Co - Orientadora: Prof^a Dr^a. Tatiane de Oliveira Silva Alencar

FEIRA DE SANTANA, BA

2022

Ficha catalográfica - Biblioteca Central Julieta Carteadó - UEFS

Souza, Rafaela Dantas de
S718p Políticas farmacêuticas regulatórias de medicamentos antimicrobianos
em países com Sistema de Saúde Universais / Rafaela Dantas de
Souza. – 2022.
114f.: il.

Orientadora: Maria Lúcia Silva Servo
Coorientadora: Tatiane de Oliveira Silva Alencar

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Feira de Santana.
Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, 2022.

1. Políticas farmacêuticas. 2. Resistência antimicrobiana. 3.
Sistemas Universais de Saúde. 4. Regulação (Políticas farmacêuticas).
I. Servo, Maria Lúcia Silva, orient. II. Alencar, Tatiane de Oliveira Silva,
coorient. III. Universidade Estadual de Feira de Santana. IV. Título.

CDU: 615.281

RAFAELA DANTAS DE SOUZA

POLÍTICAS FARMACÊUTICAS REGULATÓRIAS DE MEDICAMENTOS
ANTIMICROBIANOS EM PAÍSES COM SISTEMAS DE SAÚDE UNIVERSAIS

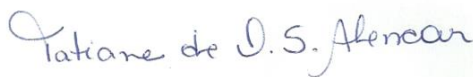
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva – Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva da Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), como requisito para título de mestre em Saúde Coletiva, com área de concentração em Políticas, Planejamento e Gestão em Saúde sob orientação da Profª Drª. Maria Lúcia Silva Servo.

Aprovada em 31/03/2022.

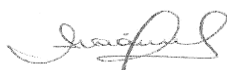
BANCA AVALIADORA



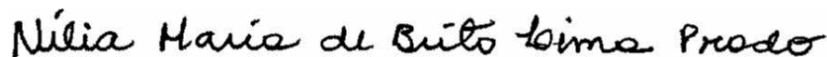
Profª Drª. Maria Lúcia Silva Servo (Presidente/Orientadora)
Universidade Estadual de Feira de Santana



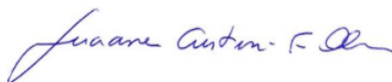
Profª Drª Tatiane de Oliveira Silva Alencar (Co-orientadora)
Universidade Estadual de Feira de Santana



Profª Drª Patrícia Sodré Araújo
Universidade do Estado da Bahia



Profª Drª Nília Maria de Brito Lima Prado
Universidade Federal da Bahia



Profª Drª Luciane Cristina Feltrin de Oliveira
Universidade Estadual de Feira de Santana

Dedico a Deus por ter me dado forças, sabedoria e ter colocado tantos anjos que me ajudaram nesta trajetória. Aos meus pais, esposo e filho que seguraram minha mão e não permitiram que eu desistisse da construção deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Os melhores caminhos da vida são raramente os mais fáceis, contudo quando dividimos essas trajetórias desafiadoras elas se tornam mais leves. A conclusão desta jornada só foi possível graças aos anjos que andam entre nós e que através de suas ações nos fazem lembrar do amor de Deus por nós.

Grata primeiramente a Deus por ter me inspirado a sair da zona de conforto e ter me ajudado a vencer cada desafio ao longo desta incrível jornada acadêmica. Sem sua força, misericórdia, proteção e infinito amor não teria conseguido administrar as jornadas de trabalho, estudos, família, gravidez, filho e em torno disso, uma pandemia que nos trouxe tantas mudanças de rotina, medos e incertezas.

Agradeço aos meu pais, Souza e Carmem, meus alicerces de vida, meus exemplos de força e meus melhores amigos. Obrigada por sempre falarem comigo que desistir não era uma opção. Sou grata por serem minha rede de apoio, pelo amor incondicional e por sempre estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida. Obrigada por sempre acreditarem em mim. Amo vocês demais!

Grata ao meu irmão Gabriel, meu parceiro e amigo que ao seu modo sempre torceu por mim e confiou que teria sucesso ao fim da jornada.

Obrigada Rafanielly, colega de turma, amiga e prima, por me ouvir nos momentos em que me sentia sozinha, incapaz e com medo de não dar conta. Você foi muito importante neste percurso, me fez acreditar que eu seria capaz e que no final tudo iria dar certo.

Agradeço aos meus familiares (tios, tias e primos) por sempre vibrarem com minhas conquistas e trazerem tantas alegrias no meio de todo esse processo.

Grata a minha eterna orientadora (desde graduação), professora e colega de profissão Tatiane Alencar. Obrigada por ter ouvido minhas ideias, ter abraçado e construído esse projeto comigo e por ter acreditado em mim. Agradeço pela paciência, palavras motivadoras, por ter me acalmado nos momentos de ansiedade, por ter sido tão humana e compreensiva. Gratidão por me receber em sua casa nas orientações realizadas com tanta maestria e que sempre me inspiravam. Te admiro demais Tati. Você sempre será um exemplo para mim.

Obrigada a Pró Lúcia, por sempre acreditar que tudo daria certo e por ter aceitado partilhar esta trajetória comigo. Grata por sua paciência e pela energia positiva que sempre transmitiu ao longo da construção deste trabalho.

Grata ao meu patrão Juscelino Brito, que permitiu que eu ingressasse no mestrado, por ter sido compreensivo nas minhas ausências e por acreditar no meu potencial. O senhor é um

grande exemplo de perseverança, esforço e dedicação. Obrigada a minha gerente comercial, Luciana Vale por me trazer conforto nos momentos de ansiedade, por me fazer acreditar que daria conta e que eu conseguiria. Grata por pertencer a essa empresa (Farmácia Brito) que acredita nas pessoas, na educação e que desenvolve um trabalho focado no bem-estar do paciente.

Agradeço as minhas amigas e colegas de turma, Jessica e Andrea, por terem tornado essa caminhada menos solitária, mais divertida, mais leve, cheia de amor, carinho, compreensão e parceria. Obrigada meninas pelas palavras motivadoras, choques de realidade e por me fazerem acreditar em mim mesma.

Grata as colegas de turma pelo apoio, conhecimento compartilhado, momentos de alegrias e parceria nesta trajetória.

Agradeço aos professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva pelo conhecimento compartilhado.

Obrigada ao bolsista Iuri, que contribui para construção deste trabalho. Grata por sempre estar disponível para me ajudar, por me fazer rir nos momentos de desespero e pelas palavras de motivação nos momentos de desânimo.

Grata às mulheres, membros desta banca, pela contribuição em prol da melhoria deste trabalho e pela disponibilidade, é uma honra ter vocês comigo neste momento.

Gratidão a minha querida Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS), que me abraçou novamente no mestrado e por me trazer mais uma experiência incrível. No primeiro dia de aula eu só pude sentir gratidão por estar de volta a essa instituição, que mesmo diante das fragilidades, proporciona o melhor no ensino, pesquisa e extensão.

Agradeço a todos que, direta ou indiretamente, me apoiaram e contribuíram para que eu chegasse até aqui. Gratidão!

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*Sem sonhos, a vida não tem brilho.
Sem metas, os sonhos não têm alicerces.*

Augusto Cury

SOUZA, Rafaela Dantas de. **Políticas Farmacêuticas Regulatórias de Medicamentos Antimicrobianos em Países com Sistemas de Saúde Universais**. 2022. 102 f. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2022.

RESUMO

Esta dissertação tem como objetivo analisar as políticas farmacêuticas regulatórias e estratégias de enfrentamento à resistência antimicrobiana em países com sistemas de saúde universais, sendo um estudo inédito. A metodologia empregada foi a Revisão Integrativa (RI). Realizou-se a busca da literatura nas bases de dados, PUBMED, ScIELO, MEDLINE, LILACS, WEB OF SCIENCE e *Science Direct*, com a descritores presentes no DeCS/MeSH a fim de tornar a busca mais consistente. Foram incluídos neste estudo 58 documentos, dentre eles 21 artigos resultado da pesquisa nas bases de dados e 37 matérias da literatura cinzenta. Destaca-se que a maioria dos estudos encontrados nas bases de dados trouxeram as estratégias que os países com sistemas universais utilizam contra a resistência antimicrobiana. Não foram encontradas publicações, através das buscas nas bases de dados, que tratassem do contexto no qual essas políticas e estratégias foram implementadas. As políticas encontradas, de forma geral, envolvem planos nacionais, políticas de restrição da dispensação ou de prescrição dos antimicrobianos. As estratégias são pautadas na educação e comunicação, através de campanhas nacionais de conscientização, plataformas digitais e ferramentas para orientação das prescrições direcionadas para os clínicos gerais. Além disso, diretrizes de prescrição, uso de testes de diagnósticos e critérios para o reembolso do tratamento foram estratégias adotadas por alguns países com o objetivo de racionalizar as prescrições de antibióticos. Todos os países possuem sistemas de monitoramento, que contribuem para a compreensão da epidemiologia da resistência antimicrobiana e facilitam a detecção precoce da resistência antimicrobiana emergente. O investimento de cada país no desenvolvimento de planos de ação, estratégias, pesquisa, inovação e capacitação mede o nível de comprometimento e priorização do Estado enquanto resposta social a questão da resistência antimicrobiana. A RI possibilitou a identificação de algumas lacunas de conhecimento que podem ser resolvidas com novas investigações e metodologias que possam avaliar os resultados alcançados por essas políticas e estratégias de forma mais articulada com contexto político, econômico, cultural, de saúde e social em que essas políticas e estratégias foram implementadas.

Palavras-Chaves: Resistência Antimicrobiana; Políticas Farmacêuticas; Regulação; Sistemas Universais de Saúde.

SOUZA, Rafaela Dantas de. **Pharmaceutical Regulatory Policies for Antimicrobial Drugs in Countries with Universal Health Systems**. 2022. 102 f. Dissertation (Academic Master's in Public Health) – State University of Feira de Santana, Feira de Santana, 2021.

ABSTRACT

This dissertation aims to analyze the pharmaceutical regulatory policies and strategies of antimicrobial resistance in countries with universal health systems, being an unprecedented study. The methodology used was the Integrative Review (IR). A literature search was carried out in the following databases, PUBMED, SciELO, MEDLINE, LILACS, WEB OF SCIENCE and Science Direct, with the descriptors present in DeCS/MeSH in order to make the search more consistent. A total of 58 documents were included in this study, including 21 articles resulting from the search in the databases and 37 articles from the gray literature. It is noteworthy that most of the studies found in the databases brought the strategies that countries with universal health care use against antimicrobial resistance. No publications were found, through searches in the databases, dealing with the context in which these policies and strategies were implemented. The policies found, in general, involve national plans, policies to restrict dispensing or prescription of antimicrobials. The strategies are based on education and communication, through national awareness campaigns, digital platforms and tools for guiding prescriptions for general practitioners. In addition, prescribing guidelines, use of diagnostic tests and criteria for reimbursement of treatment were strategies adopted by some countries with the aim of rationalizing antibiotic prescriptions. All countries have monitoring systems, which contribute to understanding the epidemiology of antimicrobial resistance and facilitate the early detection of emerging antimicrobial resistance. The investment of each country in the development of action plans, strategies, research, innovation and training measures the level of commitment and prioritization of the State as a social response to the issue of antimicrobial resistance. The IR made it possible to identify some knowledge gaps that can be resolved with new investigations and methodologies that can assess the results achieved by these policies and strategies in a more articulated way with the political, economic, cultural, health and social context in which these policies and strategies were implemented.

Keywords: Antimicrobial Resistance; Pharmaceutical Policies; Regulation; Universal Health Care.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Etapas da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa	38
-------------------	--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Estratégias de buscas e filtros adicionais utilizados nas bases de dados	37
Quadro 2	Síntese dos documentos selecionados na pesquisa documental	40
Quadro 3	Síntese com as principais medidas regulatórias dos países com sistemas de saúde universal	72

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AF – Assistência Farmacêutica

AG - *Antibiotic Guardian*

AGR - Agências Regionais de Saúde

AIFA - *Agenzia Italiana del Farmaco*

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANSM - *L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé*

AR-ISS - Sistema de Vigilância da Resistência a Antibióticos do Instituto Superior de Saúde

ASP - Centro de Antibióticos para Medicina Primária

CARG - *Cornwall Antimicrobial Resistance Group*

CATREM - Comissão de Assessoria Técnica em Resistência Microbiana em Serviços de Saúde

CCIH - Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CGLAB/SVS - Coordenação-Geral de Laboratórios em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde

CNISP - Programa Canadense de Vigilância de Infecção Nosocomial

CIPARS - Programa Canadense Integrado para Vigilância da Resistência Antimicrobiana

CPE - *Enterobactérias carbapenemase*

CPI – Comissão Parlamentar de Inquérito

CURAREM - Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana

CVSRM - Comissão de Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos

DANMAP - Programa Dinamarquês integrado de Monitoramento e Pesquisa de Resistência Antimicrobiana

DBND - *Do Bugs Need Drugs*

DDD – Dose Diária Definida

DG - Direção Geral

DS - Departamento de Saúde

EAAD - Dia Europeu da Conscientização sobre os Antibióticos

EARSS - Sistema Europeu de Vigilância de Resistência Antimicrobiana

EARS-Net - Sistema de Vigilância para Resistência Antimicrobiana

ECDC - *European Centre for Disease Prevention and Control*

EEE – Espaço Econômico Europeu

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

ESAC-Net - Sistema de Vigilância de Prescrição

ESBL - *Enterobacteriaceae* (bactérias intestinais) com o mecanismo de resistência de espectro estendido

ESGAP - *The European Study Group on Antibiotic Policies*

ESGARS - *Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance*

FUNASA - Fundação Nacional de Saúde

GIPEA - Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos

GLASS – Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana

GPs - *General Practitioners*

GT/URA - Grupo de Trabalho sobre Uso Racional de Antimicrobianos

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

IRAS - Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde

KPC - *Klebsiella pneumoniae carbapenemase*

LOS – Lei Orgânica da Saúde

MAPA - Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MCidades - Ministério das Cidades

MCTIC - Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações

MEC - Ministério da Educação e Cultura

MMA - Ministério do Meio Ambiente

MRSA - *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina

MS – Ministério da Saúde

NHS - *National Health Service*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana de Saúde

PAN–BR – Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única

PHE - *UK Health Security Agency*

PHF - Saúde Pública da França

PNAF – Política Nacional de Assistência Farmacêutica

PNCAR - Plano Nacional de Combate à Resistência Antimicrobiana

PNM – Política Nacional de Medicamentos

PNSP- *Pneumocócico* com sensibilidade reduzida à penicilina

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controle de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

PROPIAS - Programa Nacional de Ações de Prevenção de Infecções Associadas à Saúde

PRYSMA - *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RDC – Resolução de Diretoria Colegiada

Rede RM - Rede de Monitoramento e Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

RI – Revisão Integrativa

RSI - Regulamento Sanitário Internacional

RSB - Reforma Sanitária Brasileira

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SUS – Sistema Único de Saúde

URM – Uso Racional de Medicamentos

UE – União Europeia

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

VRE -*Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina e *Enterococcus faecium*

VS – Vigilância Sanitária

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	ELEMENTOS CONCEITUAIS E HISTÓRICOS	22
2.1	DIREITO A SAÚDE, UNIVERSALIDADE E COBERTURA UNIVERSAL: ALGUNS ASPECTOS PARA REFLEXÃO	22
2.2	POLÍTICAS PÚBLICAS FARMACÊUTICAS	26
2.3	RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: um problema mundial de saúde	28
2.4	DIMENSÕES DE ANÁLISE DO MEDICAMENTO	31
3	METODOLOGIA	36
4	RESULTADOS	49
4.1	POLÍTICAS E ESTRATÉGIAS PARA O USO RACIONAL DOS ANTIMICROBIANOS EM PAÍSES COM SISTEMAS UNIVERSAIS DE SAÚDE	49 76
5	DISCUSSÃO	85
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	87
7	REFERÊNCIAS	99
	APÊNDICES	

1 INTRODUÇÃO

Esta dissertação tem como objeto as políticas regulatórias farmacêuticas de medicamentos antimicrobianos¹ em países com sistemas de saúde universais. Parte-se do pressuposto que os sistemas universais apresentam um melhor arcabouço regulatório em torno destes medicamentos, pois há maior preocupação com políticas que garantam a qualidade da assistência em saúde, incluindo as medidas relacionadas ao uso racional de medicamentos (URM).

O URM é um objetivo mencionado em várias políticas e organizações internacionais de saúde. A Organização Mundial de Saúde (OMS, 1987) propõe que, para o URM, é preciso estabelecer a necessidade do uso do medicamento; que se receite o medicamento apropriado, de acordo com os ditames de eficácia e segurança comprovados e aceitáveis. Além disso, é necessário que o medicamento seja prescrito adequadamente, na forma farmacêutica, doses e período de duração do tratamento; que esteja disponível de modo oportuno, a um preço acessível, e que responda sempre aos critérios de qualidade exigidos. A dispensação também deve ocorrer em condições adequadas, com a necessária orientação e responsabilidade, e, finalmente, deve-se cumprir o regime terapêutico já prescrito, da melhor maneira possível. Definição esta que permanece vigente até os dias atuais.

Contudo, segundo uma revisão sistemática envolvendo 900 estudos realizados em 104 países, a análise dos indicadores relativos ao uso racional de medicamentos apontou que o uso inadequado desses medicamentos permanece um problema de saúde pública (HOLLOWAY *et al.*, 2013)

O uso indevido de medicamentos, a falta de adesão ao tratamento, a utilização sem orientação pode acarretar em agravos à saúde do paciente e culminar em problemas a nível coletivo. Desta forma, o uso irracional de antimicrobianos vem trazendo preocupação por parte das organizações sanitárias devido ao surgimento cada vez mais frequente da resistência bacteriana (COSTA *et al.*, 2019). A OMS (2020) revelou que o consumo excessivo desses medicamentos pode acarretar na incapacidade no tratamento de doenças infecciosas comuns, incluindo infecções do trato urinário, pneumonia, infecções sexualmente transmissíveis, sepse e algumas formas de diarreias. Os pesquisadores Zimmerman (2010) e Loureiro e colaboradores (2016) já sinalizaram que sem antimicrobianos eficazes para prevenir e tratar infecções,

¹ Neste estudo, privilegia-se o uso do termo antimicrobiano. Porém, também é mencionado o termo antibiótico. O primeiro inclui medicamentos (como antifúngicos, antibióticos, antiparasitários e antivirais) usados para prevenir e tratar infecções em humanos, animais e plantas. O segundo refere-se apenas a medicamentos usados para tratar e prevenir infecções bacterianas (CHAMBERS, 2005).

intervenções como transplante de órgãos, quimioterapia para câncer, tratamento de diabetes ou grandes cirurgias (e.g., cesarianas ou substituição da anca) se tornarão procedimentos de alto risco.

Entre 2000 e 2010, o consumo de antimicrobianos em 71 países aumentou 36%, sendo o Brasil, a Rússia, a Índia, a China e a África do Sul os responsáveis por três quartos desse aumento (VAN BOECKEL *et al.*, 2014). Apesar dessa elevação no consumo, ainda se observam problemas no acesso a antimicrobianos, em especial nos países em desenvolvimento, gerando ainda mais mortes do que a própria resistência aos antimicrobianos (LAXMINARAYAN *et al.*, 2015).

Em 2018 a OMS emitiu um relatório global sobre o consumo de antimicrobianos (*WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption*) de diversos países no período entre 2016 e 2018 (OMS, 2018a). Os dados são apresentados em Dose Diária Definida² (DDD) para cada 1000 habitantes. Dos países que possuem sistemas universais de saúde, a Itália foi o que apresentou maior consumo de antibióticos (26,62DDD), seguido da França (25,92DDD) e do Brasil (22,8DDD). O Brasil foi o país, dentro da região das Américas, que apresentou maior consumo de antimicrobianos, ocupando a 17ª posição entre os 65 países pesquisados pela OMS em relação ao número de doses consumidas, o que sugere elevado consumo por meio da automedicação ou de prescrições inadequadas. A Suécia foi o país que apresentou menor taxa de consumo com 13,73 DDD (OMS, 2018a).

Particularmente no Brasil, a discussão sobre uso racional de medicamentos remete ao movimento da Reforma Sanitária. Essa discussão implicou na adoção de importantes políticas farmacêuticas por parte do Estado brasileiro, especialmente após a instituição do Sistema Único de Saúde (SUS) (ALENCAR, 2017). Dentre essas políticas está a Política Nacional de Medicamentos (PNM) que tem, entre outros objetivos, promover o uso racional de medicamentos, acesso da população àqueles considerados essenciais, definir prioridades relacionadas à legislação no tocante da inspeção, controle e garantia da qualidade, seleção, aquisição e distribuição, uso racional de medicamentos, desenvolvimento de recursos humanos e desenvolvimento científico e tecnológico (BRASIL, 1998a). Tais objetivos mostram que a garantia da URM precisa estar articulada a outras ações para que seja efetiva.

Neste sentido, a regulação pública tem como principal característica a interferência do Estado nas atividades econômicas e sociais, a fim de proteger os interesses coletivos. A regulamentação sanitária utiliza os poderes de elaboração de normas regulamentares, de

² DOSE DIÁRIA DEFINIDA (DDD): é a dose de manutenção média presumida por dia para um medicamento usado para sua principal indicação terapêutica em adultos (WHOCC, 2018)

fiscalização do cumprimento das leis e regulamentos e de punição pelo descumprimento das normas vigentes, para garantir a segurança sanitária, eficácia, qualidade e acesso aos medicamentos (AITH; DALLARI, 2014). Conforme expõe a Lei Orgânica da Saúde (LOS) em seu artigo 6º, essa atribuição cabe a vigilância sanitária (VS), órgão responsável pelo:

[...] conjunto de ações capaz de eliminar, diminuir ou prevenir riscos à saúde e de intervir nos problemas sanitários decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse da saúde (BRASIL, 1990).

Tais ações são exercidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) que, atua tanto na regulação econômica do mercado quanto na regulação social para a proteção do interesse público da saúde. Desempenha, assim, uma função mediadora entre os interesses dos diversos segmentos sociais, caracterizando-se como verdadeiro espaço e exercício da cidadania e do controle social (LUCCHESI, 2008). Para tanto, a Anvisa utiliza instrumentos regulatórios através do estabelecimento de regras aos entes regulados a partir da criação de Resoluções de Diretoria Colegiada (RDC), Portarias e Normas Técnicas. O objetivo desses dispositivos é defender os interesses da sociedade de forma universal, em sobreposição dos interesses econômicos, devendo existir um alinhamento entre o processo regulatório com as políticas públicas.

Particularmente em relação aos antimicrobianos, em 2009 ocorreu um fato que se tornou determinante para mudança na regulação destes produtos no Brasil. Foi detectado um novo mecanismo de resistência a antibióticos, mediante a produção de uma enzima denominada *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC) em bactérias Gram-negativas (enterobactérias), que confere resistência ao grupo de antibióticos carbapenêmicos. Esse mecanismo de resistência era conhecido desde 1996, porém só alcançou o status de crise em 2009 e reduziu as opções de tratamento de algumas infecções, levando a óbito pacientes em diversos países, o que acarretou alertas e monitoramento dessas bactérias. A mobilização de pesquisadores e especialistas da área também foi importante para dar evidência a resistência bacteriana no Brasil. O clima nacional de preocupação com a propagação de uma superbactéria e os mecanismos que levam ao desenvolvimento da resistência bacteriana e o posicionamento dos conselhos profissionais de áreas da saúde a favor de medidas que dificultassem o acesso a medicamentos de forma indiscriminada foram fatores que mobilizaram a agenda política e resultou em uma medida de restrição de uso destes medicamentos (SAMPAIO, 2014).

Por meio da RDC nº 44 de 26 de outubro de 2010 ficou determinado que a dispensação de medicamentos à base de antimicrobianos somente poderia ser efetuada sob prescrição, visando minimizar o livre acesso a essas drogas e de forma indireta reduzir a resistência

microbiana. Em 2011, a RDC nº 44/2010 foi revogada pela RDC nº 20/2011, que dispõe sobre o controle da prescrição e dispensação de medicamentos classificados como antimicrobianos. Assim visava promover o uso racional dos antimicrobianos, melhorar os índices de resistência microbiana a nível hospitalar e ambulatorial, enfatizar o papel das farmácias e drogarias como locais de promoção da saúde. Medida esta que se alinha às PNM e a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), pois tem conexão com a diretriz e eixo estratégico referente a promoção do uso racional de medicamentos por intermédio de ações que disciplinem a prescrição, a dispensação e o consumo (BRASIL, 2010a; BRASIL, 2011; TAVEIRA, 2013).

Apesar do razoável tempo de vigência, não foram encontrados muitos estudos³ que descrevam as mudanças ocorridas após a implementação da RDC nº20/2011 (BRASIL, 2011). Os estudos encontrados apontam problemas enfrentados na implantação da RDC nº 20/2011 (SAMPAIO, 2014), as repercussões do controle sobre o comércio desses produtos nas farmácias e drogarias (LOPES JÚNIOR, 2011) e irregularidades quanto ao cumprimento da norma (MORAES, 2014).

Constatou-se que a maioria dos trabalhos encontrados descrevem os mecanismos de resistência adquiridos por algumas espécies de bactérias ao longo do tempo, retratam sobre as políticas públicas e as implicações no contexto da elaboração da PNM e Assistência Farmacêutica (AF), assim como na questão da Regulação Farmacêutica, mas fora do contexto da regulação de antimicrobianos.

Diante destes resultados, que mostraram dificuldades no cenário brasileiro para o cumprimento das medidas restritivas do uso de antimicrobianos, buscou-se identificar como outros países com sistemas universais enfrentam essa questão, visando conhecer as características da implementação destas políticas regulatórias. Neste caso, são considerados países com sistemas universais de saúde: França, Canadá, Dinamarca, Itália, Noruega, Portugal, Reino Unido, Suécia e Brasil (Conill, 2012; Giovanella *et al.*, 2012; Cordilha e Lavinas, 2018):

Com base em tal problemática tem-se como questão de pesquisa: Quais as políticas farmacêuticas regulatórias e estratégias relacionadas ao uso racional dos antimicrobianos adotadas em países com sistemas universais?

³ Procedeu-se a busca no banco de teses e dissertações da CAPES a partir do uso de descritores, a partir de 2010 ano que foi lançada a RDC nº 44/2010. Das 2.524 teses/dissertações encontradas, apenas 3 foram selecionadas para leitura pois os temas estavam relacionados com objeto de estudo em questão. Os estudos que foram excluídos retratavam de pesquisas laboratoriais relacionadas aos mecanismos farmacológicos de resistência, adquiridos pelas bactérias.

Assim, esta dissertação tem como objetivo: Analisar as políticas farmacêuticas regulatórias e estratégias de enfrentamento à resistência antimicrobiana em países com sistemas de saúde universais.

2 ELEMENTOS CONCEITUAIS E HISTÓRICOS

2.1 DIREITO A SAÚDE, UNIVERSALIDADE E COBERTURA UNIVERSAL: ALGUNS ASPECTOS PARA REFLEXÃO

O direito a saúde foi reconhecido internacionalmente em 1948, como um dos direitos fundamentais do ser humano, por meio da Declaração Universal dos Direitos Humanos pela Organização das Nações Unidas. Para garantir esse direito, o Estado deve desenvolver políticas públicas de promoção social e acesso aos serviços básicos de saúde, educação, habitação, dentre outros, a fim de atenuar as diferenças sociais existentes que têm impacto negativo na situação de saúde das populações. Os sistemas de saúde são a materialização dessas políticas (ONU, 1948; OLIVEIRA, 2020).

De forma geral, os sistemas de saúde são um conjunto de relações políticas, econômicas e institucionais responsáveis por conduzir os processos relativos a saúde da população, se expressam em organizações, normas e serviços, que tem como objetivo alcançar resultados consistentes com a concepção de saúde prevalente na sociedade. Os sistemas de saúde mostram algumas semelhanças em função de políticas sociais que se tornaram gradativamente mais inclusivas, nas contradições geradas pela transformação da doença em mercadoria geradora de valor. Porém, esses sistemas divergem quanto ao acesso das populações aos serviços oferecidos, quanto a forma como esses serviços são organizados e quanto ao seu desempenho. Essas diferenças são resultado de uma complexa interação entre elementos históricos, econômicos, políticos e culturais específicos de cada sociedade (CONILL, 2012).

De acordo com Conill (2012) e Lobato e Giovanella (2012), atualmente os sistemas de saúde podem ser classificados em três tipos:

- Sistema Pluralista Empresarial-permissivo ou de Mercado: onde o Estado não assume para si a responsabilidade de garantia de proteção universal à saúde, e protege apenas alguns grupos mais vulneráveis. Os cidadãos, individualmente, compram serviços do mercado, de acordo com sua capacidade de pagamento, gerando desigualdades. Os Estados Unidos da América adotam esse modelo de proteção à saúde;

- Sistema de Seguro Social em Saúde ou Bismarckiano ou Seguros Sociais Públicos: os serviços e benefícios podem ser diferenciados de acordo com a importância econômica da classe de trabalhadores (já que o financiamento é baseado nas contribuições de empregados e empregadores), o que pode gerar iniquidade entre as categorias além de excluir os indivíduos que estão fora do mercado de trabalho;

- Sistema ou Serviços Nacionais de Saúde ou Sistemas Públicos Universais, alinhados à modalidade de Proteção Seguridade Social: um dos modelos considerado completo e abrangente na cobertura de serviços. Toda população tem acesso ao leque de serviços, que vão desde ações coletivas até às ações de assistência médica em todos os níveis de atenção. Parte da rede de serviços ambulatorial e hospitalar é de propriedade do governo, e a maioria dos trabalhadores de saúde são funcionários públicos. A rede privada, quando contratada, é regulada pelo Governo em relação aos custos e a qualidade de serviços. O sistema estabelece regras uniformes para maiorias das ações e dos serviços de saúde, o que garante uniformidade de serviço em todo o sistema.

Esse modelo surgiu na Inglaterra, após o término da Segunda Guerra Mundial, num contexto de recessão e de recuperação marcado pela necessidade de universalização das políticas de proteção social. A criação, em 1948, do Serviço Nacional de Saúde (*National Health Service – NHS*) no Reino Unido, foi um marco na organização dos sistemas de saúde e foi considerado um modelo de socialização dos serviços de saúde, trazendo garantia de acesso universal e cuidados gratuitos e integrais, com financiamento a partir de impostos. O direito a saúde foi, então, dissociado do nível de renda ou vínculo de trabalho (modelo de seguro social) passando a ser considerado direito da cidadania (COHN, 2012; LOBATO; GIOVANELLA 2012).

Os fundamentos e a organização do NHS serviram de inspiração para as reformas sanitárias e criação nas décadas de 1970 e 1980 dos sistemas nacionais de saúde da Itália, Espanha, Portugal e Brasil. Além destes, outros países da Europa ocidental contam com sistemas universais de saúde como Canadá, Dinamarca, Itália, Noruega, Portugal, Reino Unido e Suécia (CONILL, 2012; GIOVANELLA *et al.*, 2018).

O sistema de saúde da Itália é descentralizado, financiado com impostos nacionais e regionais que garantem cobertura universal da maior parte dos serviços. O governo central é responsável pela administração central, estabelecendo princípios e metas que fundamentam o sistema de saúde do país. As regiões são responsáveis pela organização e execução dos serviços de saúde primários, secundários e terciários, bem como os serviços de promoção da saúde. O maior desafio deste sistema é garantir a equidade entre as regiões, já que existem lacunas na oferta dos serviços de saúde aos pacientes e no desempenho do sistema de saúde (FERRÉ, 2014).

Semelhante a Itália, o sistema de saúde dinamarquês é descentralizado e financiado por impostos estaduais e municipais. O governo nacional aloca os recursos em blocos para as regiões e municípios de acordo com a demografia e níveis de serviços ofertados. O governo

nacional tem papel regulador e é responsável pela supervisão, planejamento e monitoramento da qualidade dos serviços prestados. A nível regional, o Ministério da Saúde é responsável pela gestão regional e municipal, administração dos hospitais e clínicas psiquiátricas comunitárias, autorização de comercialização de medicamentos e fiscalização do setor farmacêutico. Os municípios são responsáveis pela promoção da saúde, prevenção de doenças, reabilitação e atenção domiciliar. Os residentes na Dinamarca geralmente são obrigados a se registrar com um clínico geral (GP) que fornece cuidados primários e que dão acesso ao hospital ou outros cuidados especializados (OLEJAZ *et al.*, 2012; OECD, 2021).

Em Portugal, o Ministério da Saúde é responsável pelo planejamento e regulação, enquanto as cinco administrações regionais de saúde são responsáveis pela gestão estratégica da saúde a nível local, pela supervisão dos hospitais, pela gestão direta dos prestadores de centros de cuidados de saúde primários, bem como pela execução dos objetivos da política de saúde nacional. O Sistema Nacional de Saúde de Portugal também convive com subsistemas de saúde, que fornecem coberturas para determinadas profissões e setores, seja no setor público ou privado (por exemplo, regime para os funcionários públicos). O Sistema Nacional de Saúde é universal, financiado por impostos aplicáveis a todos os residentes em Portugal (OECD, 2021b).

Na França, o sistema de saúde baseia-se em um sistema de seguro social de saúde que fornece cobertura universal a todos os residentes, com forte papel do Estado na organização do sistema de saúde e na determinação de suas condições de funcionamento. O sistema de saúde é financiado por contribuições de empregados e empregadores. O seguro de saúde privado voluntário e complementar também desempenha um papel importante, já que o sistema de seguro social não cobre alguns serviços, como cuidados odontológicos e ópticos. Recentemente a França têm avançado em direção a prevenção e promoção da saúde, rompendo o sistema anterior focado na cura. Contudo, o país enfrenta dificuldades financeiras devido ao aumento dos custos em saúde, gerando desigualdades em saúde entre grupos socioeconômicos e geográficos no acesso ao cuidado (OECD, 2021c).

O sistema de saúde sueco fornece cobertura universal para todos os residentes, independente da nacionalidade. A cobertura de emergência é fornecida para todos os pacientes da UE via acordos bilaterais. O sistema de saúde da Suécia é organizado em três níveis: o nacional, regionais e locais. O governo nacional é responsável pela política de saúde no geral, regulação e supervisão. As regiões fiscalizam a atenção primária, especializada e psiquiátrica. Os municípios são responsáveis pelo atendimento aos idosos, pessoas com deficiência física e mental, serviços de reabilitação, assistência escolar, atenção domiciliar e assistência social. Os

21 condados da Suécia são responsáveis pelo financiamento e prestação de serviços de saúde a população (ANELL *et al.*, 2012).

A Noruega tem um sistema de saúde semi-descentralizado, onde o Estado e municípios compartilham responsabilidades em relação ao planejamento e prestação de serviços de saúde para população. O Estado é organizado em quatro Autoridades Regionais de Saúde que fica à frente da atenção hospitalar e especializada. Os municípios são responsáveis pela atenção primária e serviços sociais. Os condados limitam-se a fornecer atendimento odontológico para crianças e adultos que sofrem com alguma condição específica. O Ministério da Saúde e Serviços de Saúde é responsável pelo planejamento, regulação e fiscalização do sistema de saúde. As três fontes do financiamento do sistema de são: as receitas gerais de tributação, as contribuições dos seguros nacionais de saúde e as despesas privadas do próprio bolso das famílias, onde o gasto se aplica a produtos farmacêuticos, cuidados dentários e cuidados de longa duração (SAUNES *et al.*, 2020; OECD, 2021d).

O sistema de saúde no Canadá é definido como um seguro nacional de saúde financiado a partir de fontes fiscais e de modo compartilhado entre o governo federal e as províncias. O Canadá é uma federação composta por dez províncias e três territórios que possuem autonomia para estabelecer prioridades, organizar e gerir os serviços de saúde desde que respeitados os grandes princípios da Lei Federal: universalização, gestão pública, integralidade e portabilidade (direitos garantidos em todos território canadense). No âmbito federal, o Ministério da Saúde (*Health Canada*) define grandes diretrizes, acompanha o desempenho e exerce uma regulação sob províncias e territórios. As províncias e territórios tem sua própria legislação e estruturas administrativas com um Ministério da Saúde que defini políticas, planeja, realiza a alocação de recursos e o pagamento de ações referentes à saúde coletiva e a prestação de cuidados (NORONHA; GIOVANELLA; CONNIL, 2014).

O movimento da Reforma Sanitária no Brasil (RSB), em 1980, antecedeu o processo de redemocratização da saúde no Brasil, o que tornou a saúde um direito universal e o Estado tem o dever de garantir o acesso da população as ações e serviços de saúde, assim como estabelecer políticas sociais e econômicas para reduzir os riscos de doenças e agravos à saúde. A Lei Orgânica de Saúde em 1990, estabeleceu o Sistema Único de Saúde (SUS) como responsável pela execução das ações de assistência terapêutica universal e integral. O SUS é descentralizado e opera sob responsabilidade das três esferas de governo, que compartilham também o financiamento da sua operação. O nível municipal é responsável pela provisão das ações e serviços de saúde, especialmente pela atenção básica de saúde. O nível estadual é responsável pela organização de redes regionais, em seu âmbito, pela cooperação técnica e financeira dos

municípios e provisão de serviços de média e alta complexidade. A nível federal, por intermédio do Ministério da Saúde, coordena, em âmbito nacional o SUS, é responsável pela formulação da política nacional de saúde, regulação do sistema público e das atividades privadas em saúde entre outras atribuições (BARROS; PIOLA, 2016).

É importante mencionar a existência do conflito conceitual entre cobertura universal (UHC - *Universal Health Coverage*) e sistema universal de saúde (UHS - *Universal Health Care* or *Universal Health Systems*), como é o caso do NHC. Nos sistemas universais, a saúde é um direito universal; os serviços são prestados principalmente pelo setor público; focam na integralidade do cuidado (abrangendo o individual e o coletivo) integrando a promoção, prevenção e cuidado; e em relação a equidade os UHS garantem acesso aos serviços de saúde entre os grupos sociais para necessidades iguais, independente da capacidade de pagamento. Na UHC a saúde é vista como mercadoria; os serviços são realizados pelo setor privado; o foco é na assistência individual e serviços biomédicos; e em relação a equidade na UHC o acesso é condicionado a capacidade de pagamento individual (GIOVANELLA, 2018).

2.2 POLÍTICAS PÚBLICAS FARMACÊUTICAS

Uma política pública pode ser entendida como um elemento orientador da atuação do Estado na garantia de direitos à população, incluindo aquelas relacionadas à saúde (SOUZA, 2006; ALVES, 2009). O surgimento de uma política pública se dá em resposta a um problema ou necessidade. No caso dos medicamentos, houve a necessidade de uma política farmacêutica que garantisse acesso a medicamentos essenciais nos diferentes níveis de cuidado e que estes fossem seguros, eficazes e de qualidade.

Tomando como objeto as necessidades de saúde, tem-se uma política de saúde, ou seja, uma ação (ou omissão) do Estado diante de um problema de saúde e seus determinantes sociais, ambientais e culturais, bem como em relação à produção, à distribuição e a regulação de bens, serviços e ambientes que afetam a saúde do indivíduo ou da coletividade (PAIM, 2003).

Para a implementação de uma política, o Estado utiliza estratégias específicas para que os objetivos estabelecidos através desta política possam ser alcançados. Essas estratégias, segundo Matus (1993), podem mudar de acordo com o cenário, já que outras possibilidades, lacunas ou obstáculos podem surgir. A política farmacêutica está relacionada a atuação do Estado frente ao acesso, uso, produção, eficácia, segurança entre outros parâmetros relacionados ao medicamento. Como exemplo destas políticas aqui no Brasil temos a PNM e PNAF.

É um grande desafio para o Estado garantir acesso aos medicamentos de acordo com os princípios e diretrizes do SUS, já que é difícil conciliar os interesses capitalistas com as necessidades de saúde da população, a exemplo de países de baixa e média renda que convivem com lacunas consideráveis na disponibilidade de antibióticos. Em termos financeiros, conforme divulgado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2019), em 2017, o gasto total das famílias brasileiras com medicamentos chegou a R\$ 103,5 bilhões, o que representa 29,9% das despesas com saúde das famílias brasileiras. O governo desembolsou R\$ 8,4 bilhões com medicamentos para distribuição gratuita (sem custo adicional), doze vezes menos do que o total gasto pelas famílias.

Entretanto, a questão da inacessibilidade aos medicamentos não é um debate atual. Diversos fatores contribuíram para o surgimento de políticas que garantisse acesso de forma integral e equitativa a essa ferramenta terapêutica, que é peça fundamental para promoção, proteção e recuperação da saúde, tanto individual quanto coletiva. Como já foi mencionado, a questão da inacessibilidade também é um dos fatores que contribuem para o aparecimento de cepas multirresistentes.

A fim de assegurar a disponibilidade de medicamentos no Brasil, foi lançada a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), em 1980, que passou a ser revista regularmente desde 1999. Além disso, foi criada a Política Nacional de Medicamentos, por meio da Portaria nº 3.916, do Ministério da Saúde, que visou e ampliar atividades da AF e organizar as atividades de vigilância sanitária de medicamentos. A política de medicamentos genéricos, firmada através da Lei nº 9.787 de 1999 também foi estabelecida visando melhorar a questão da acessibilidade aos medicamentos. Com o estabelecimento da Comissão Parlamentar de Inquérito (CPI) dos Medicamentos, em 1999, ficaram evidentes os problemas de desigualdades no acesso aos medicamentos, existência de medicamentos falsificados ou de qualidade duvidosa; e consumo abusivo. Neste último aspecto, surgiu a questão do uso racional dos antimicrobianos, onde o ministro da saúde mencionou que seria apresentada uma portaria para intensificar o controle de venda desses medicamentos no país, por meio da retenção da receita, fato que iria ocorrer apenas em 2010 com o advento da RDC nº44/2010 (ALENCAR, 2017).

Este histórico do cenário brasileiro revelou o quanto é conflitante o estabelecimento de políticas farmacêuticas o que também o que inferir que se ocorra em outros países. Foi neste sentido que se desdobrou essa dissertação, visando conhecer como países com sistemas universais, como o Brasil, tem desenvolvido políticas farmacêuticas regulatórias para os medicamentos antimicrobianos.

2.3 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA: um problema mundial de saúde

O tema resistência antimicrobiana aparece pela primeira vez na agenda da OMS em 1998, porém só em 2001 a OMS divulgou a Estratégia Global para contenção da resistência antimicrobiana, onde constava um conjunto de medidas para retardar a disseminação de cepas multirresistentes. Entre 2002 e 2013, essa temática teve pouco visibilidade na agenda da OMS e não houve muitas discussões sobre o assunto. Dos 92 Estados-Membros, somente 29 tinham desenvolvido estratégias nacionais para o enfrentamento do problema, baseando-se no Plano de Ação. Em 2014, o tema da resistência microbiana volta a agenda da OMS, envolvendo diversos atores e cenários, criando um panorama para o nascimento do Plano de Ação Global em 2015 (SILVA *et al.*, 2020).

Tanto a Estratégia Global de 2001 quanto o Plano de Ação Global de 2015 reforçam a importância de dados epidemiológicos para o enfrentamento da resistência antimicrobiana. Recomendou-se, portanto, que cada Estado-Membro desenvolvesse um sistema de monitoramento de consumo de antibióticos em humanos e a incidência de resistência antimicrobiana. Em 2015, foi inaugurada a plataforma do Sistema Global de Vigilância de Uso e Resistência Antimicrobiana (GLASS). Essa iniciativa objetiva coletar e analisar informações dos países sobre a resistência antimicrobiana para produzir evidências que norteiem as ações nacionais, regionais e globais para o enfrentamento da resistência antimicrobiana (SILVA *et al.*, 2020).

Os países com sistemas universais de saúde da UE realizam esse monitoramento através do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças (*European Centre for Disease Prevention and Control*- ECDC), emitindo relatórios anuais sobre o consumo desses medicamentos e os índices de resistência encontrados em cada país (OMS, 2018a).

Além disso, organizações internacionais, países, academias, setores produtivos e tecnológicos têm se mobilizado para enfrentar esse problema em diferentes níveis de atuação. Em 2015, os Estados membros da OMS endossaram o “Plano de Ação Global para o Enfrentamento à Resistência aos Antimicrobianos”. Os objetivos estratégicos do “Plano de Ação Global” visavam ampliar o estado de atenção e promover mais conhecimento sobre a resistência antimicrobiana, fortalecer a vigilância epidemiológica, reduzir a incidência de infecções, otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal e garantir investimento sustentável para sua implementação. Para isso, deveriam ser promovidos o engajamento da sociedade civil e o enfoque às estratégias de prevenção e acesso a medicamentos (OMS, 2015).

A OMS estima que, em 2014, houve cerca de 480 mil novos casos de tuberculose multidroga resistente, uma forma de tuberculose resistente aos dois medicamentos mais eficazes usados para tuberculose (WHO, 2018). Um estudo realizado por Franco (2017) expôs que pacientes com sífilis e tuberculose tem enfrentado o desafio da resistência bacteriana e consequente aumento dos casos destas doenças, além disso as prescrições irracionais com super ou subdoses, o abandono do tratamento por parte dos pacientes incrementa esse problema de forma coletiva.

Tratamentos para outros tipos de infecções, como infecção urinária e gonorreia, também vêm se tornando ineficazes devido ao uso irracional dos antibióticos empregados no tratamento destas patologias. A resistência em *Escherichia coli* (*E. coli*) a um dos medicamentos (classe das fluoroquinolonas) mais utilizados para o tratamento de infecções do trato urinário é muito difundida. Há países, em muitas partes do mundo, onde esse tratamento é agora ineficaz em mais da metade dos pacientes. O último recurso da medicina para o tratamento de gonorreia (antibióticos da terceira geração da classe cefalosporinas) tem apresentado resistência em pelo menos 10 países (Austrália, Áustria, Canadá, França, Japão, Noruega, Eslovênia, África do Sul, Suécia e Reino Unido da Grã-Bretanha e Irlanda do Norte) (UNEMO *et al.*, 2014; LEE; LEE; CHOE, 2018; OMS, 2018b).

O caso da resistência em relação a *Klebsiella pneumoniae* (bactéria intestinal comum que pode causar infecções fatais) ao último recurso de tratamento (antibióticos da classe dos carbapenens) se espalhou para todas as regiões do mundo. *K. pneumoniae* é uma das principais causas de infecções hospitalares, como pneumonia, sepse e infecções em recém-nascidos e pacientes da unidade de terapia intensiva (UTI). Em alguns países, mais da metade das pessoas tratadas com carbapenéns não respondem mais ao tratamento por causa da resistência a esse antibiótico (OMS, 2018b).

Segundo os dados do Centro Europeu de Prevenção e Controle de Doenças publicado em 2018, cerca de 33.000 pessoas morrem por ano de infecção devido a bactérias resistentes na Europa. Nos Estados Unidos, mais de 70% das bactérias associadas às infecções adquiridas nos hospitais são resistentes a um ou mais fármacos anteriormente utilizados no seu combate (GOODMAN; GILMAN, 2010, p.707; INFOGRAPHIC..., 2018).

Além disso, a resistência antimicrobiana constitui um enorme ônus financeiro que os orçamentos dos serviços de saúde nacionais encontram dificuldades para arcar. Ademais, esse problema tem consequências econômicas muito além do setor saúde com repercussões negativas em viagens internacionais e no comércio, como reflexo da disseminação transfronteiriça de infecções resistentes. O custo da inércia contra a resistência antimicrobiana

deve ser considerado ao se decidir sobre a alocação de recursos e avaliação de intervenções (OMS, 2012a).

A automedicação, prescrições com base em um diagnóstico empírico, falta de adesão ao tratamento, ausência de políticas eficientes para regulação do uso destes medicamentos nos hospitais e na comunidade, questões socioculturais e conflitos econômicos, torna o problema da resistência microbiana complexo e multifatorial.

Segundo relatório da OMS sobre vigilância do consumo de antibióticos nenhuma estratégia ou intervenção única é suficiente para enfrentar completamente o surgimento e propagação de organismos infecciosos que se tornam resistente aos medicamentos antimicrobianos disponíveis. Sem uma abordagem coordenada e multissetorial, em escala global, especialistas temem que o mundo seja rumo a uma era pós-antibiótica (OMS, 2018b).

Entre as principais recomendações previstas pela OMS (2012b) estão a vigilância da resistência aos antimicrobianos; a promoção uso racional dos antimicrobianos, incluindo a educação dos profissionais de saúde e do público com respeito ao uso apropriado desses medicamentos; a criação ou aplicação de normas destinadas a coibir a venda de antimicrobianos sem prescrição; o cumprimento estrito das medidas de prevenção e controle das infecções, tais como lavar as mãos, sobretudo nos serviços de saúde (OMS, 2012b).

No Brasil, os estudos sobre resistência microbiana relacionados a políticas regulatórias, publicados até o momento, apresentam dados incipientes. Apesar disso a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a Anvisa, em parceria com a Coordenação-Geral de Laboratórios em Saúde Pública da Secretaria de Vigilância em Saúde (CGLAB/SVS/MS), implementou em 2005 a Rede de Monitoramento e Controle da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM) que tem como objetivo tornar a assistência à saúde mais efetiva por meio do uso adequado de antimicrobianos e da detecção, prevenção e controle da emergência de resistência microbiana em serviços de saúde no país (BRASIL, 2017).

Especialmente no Brasil, esse monitoramento se restringe mais ao ambiente hospitalar, porém a prevalência das bactérias multirresistentes não se restringe ao setor terciário de atenção, já que estudos como MOURA e colaboradores (2015) e COSTA e colaboradores (2019) demonstram o aparecimento destes patógenos na comunidade.

Muitos países adotam como estratégia políticas regulatórias que inibam o uso irracional destes medicamentos, através de legislações que dificultem o livre acesso aos antibióticos. No Brasil, dentre outros fatores, com o surgimento de um novo mecanismo de resistência ao grupo de antibióticos carbapenêmicos, através da produção da enzima KPC, detectado em 2009, surgiu a necessidade da criação da Resolução nº20/2011 que hoje regulamenta a dispensação

deste grupo de medicamentos em farmácias e drogarias. Alguns estudos (LOPES JÚNIOR, 2011; SAMPAIO, 2011; COSTA *et al.*, 2019; MOURA *et al.*, 2015) já demonstram o impacto da implementação desta regulamentação (BRASIL, 2011).

Um estudo realizado por Moura e colaboradores (2015) nas cinco grandes regiões brasileiras observou-se maior impacto sobre a venda de antimicrobianos após a implementação da RDC nº20/2011; nas regiões mais desenvolvidas: Sul e Sudeste houveram redução de 13% e 16%, respectivamente, em comparação com o Norte e Nordeste, onde houveram menores impactos, com redução de 7% e 3%, respectivamente. De forma geral, houve uma redução de vendas nas cinco macrorregiões do Brasil, porém isso só foi sustentado nas regiões Sul e Sudeste. As demais regiões voltaram a níveis próximos ao período de pré-intervenção. Por ser regiões mais desenvolvidas e com maior rigor em termos fiscalizatórios, fatos que justifiquem a manutenção da redução das vendas do Sul e Sudeste em relação a região Norte e Nordeste, onde as vendas ocorrem com menor rigor (MOURA *et al.*, 2015).

A nível hospitalar, um estudo realizado em um hospital de Belo Horizonte, avaliou que a incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente diminuiu após a implementação da medida restritiva e demonstrou que aproximadamente 1.109 (62%) isolados *in vitro* apresentaram resistência antes da RDC nº20/2011, enquanto que, após a medida restritiva, identificou-se resistência em 381 (34%) isolados. O risco instantâneo de infecção hospitalar por microrganismo resistente foi estimado em sete por 1.000 pessoas-tempo na fase antes da restrição, e quatro por 1.000 pessoas-tempo após a medida restritiva, demonstrando que neste hospital a medida restritiva de comercialização antimicrobianos reduziu a incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente (COSTA *et al.*, 2019).

Apesar destes resultados, críticas em relação operacionalização e a efetividade da RDC nº20/2011 têm sido apontadas por profissionais de saúde, pacientes, membros de conselhos de classe e pela própria indústria farmacêutica. Essas críticas são fundamentadas nas falhas do cumprimento das normas pelos estabelecimentos farmacêuticos. Adicionalmente, um dos grandes receios que os especialistas da área expressam é que essa RDC não apresente força suficiente para ser bem-sucedida em sua implementação e torne-se mais um exemplo de regulamentação brasileira que não é cumprida (SAMPALIO, 2014).

2.3 DIMENSÕES DE ANÁLISE DO MEDICAMENTO

Ao analisar a questão dos medicamentos/assistência farmacêutica no movimento da Reforma Sanitária Brasileira (RSB), Alencar (2017) considerou algumas dimensões de análise

do medicamento, entendendo este como bem de saúde e de consumo inserido na sociedade. Tais dimensões são úteis para análise do objeto desta pesquisa, a regulação de antimicrobianos.

Para a autora o medicamento, é um recurso terapêutico que possui diversas dimensões e deve ser analisado não apenas no contexto técnico, mas também social, político, econômico e sanitário. Neste sentido, Alencar (2017) descreve que o medicamento está inserido em um conjunto articulado de dimensões, a saber:

A dimensão tecnológica, por tratar-se de um produto de saúde caracterizado por propriedades (farmacológicas, farmacocinéticas, farmacodinâmicas) capazes de reparar, minimizar ou prevenir uma situação indesejável a um indivíduo; dimensão econômica, representada pelo custo envolvido para o indivíduo ou para a gestão do sistema de saúde (municipal, estadual ou federal), por ser um bem de consumo inserido no Complexo Econômico-Industrial da Saúde, além de ser objeto de lucro e acumulação de capital; dimensão simbólica, representada pelo sentido que o indivíduo ou grupos atribuem a ele; dimensão ideológica, que é resultante da produção social de sentido sobre o medicamento; dimensão sanitária, visto que é um produto/bem de consumo relacionado à saúde individual e das populações, que oferece benefícios, mas também riscos à saúde, requerendo, portanto, regulação em todas as etapas do seu processo produtivo. Há ainda a dimensão política, a partir da articulação das dimensões anteriores e como isso se reflete nas decisões do Estado na formulação de políticas relacionadas, em função dos interesses e pressões de grupos ou classes (ALENCAR, 2017).

Ao relacionar estas dimensões à regulação dos medicamentos antimicrobianos, observamos que se trata de um recurso terapêutico onde há um conflito em relação ao acesso (dimensão tecnológica e econômica). A dificuldade de acesso (devido ao custo, fármacos abaixo dos padrões de qualidade ou falsificados) ou acesso facilitado (automedicação, vendas no mercado informal, prescrições inadequadas, inexistência de leis que restrinjam seu uso etc.) corroboram para o aparecimento de cepas multirresistentes, necessitando da intervenção das autoridades sanitárias, por se tratar de um risco global.

A expectativa construída em torno destes medicamentos pela sociedade, no sentido que o antibiótico resolve muitos danos à saúde (como resfriado, gripe ou processo inflamatório) e que sua prescrição é indispensável ao final de uma consulta, está relacionada a dimensão ideológica e simbólica atribuído a esses medicamentos. Essa ideia promove o uso irracional destes medicamentos, incrementando os índices da resistência antimicrobiana. Além disso, essa categoria de fármacos, dada suas propriedades técnicas (dimensão tecnológica) requer maior regulação sanitária (dimensão sanitária e política), por esse motivo as indústrias

farmacêuticas não têm interesse na pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, tornando o problema mais grave devido à ausência de novas opções terapêuticas.

No contexto econômico, a entrada de novos produtos carrega possíveis benefícios e malefícios e devem ser devidamente avaliados ao longo de sua utilização, já que podem trazer repercussões sociais e econômicas e afetar a credibilidade dos produtos e das instituições públicas que tem a responsabilidade pela regulação e controle sanitário. Neste contexto, a vigilância sanitária entra como uma prática social que integra as atividades regulatórias do Estado e que visa, ao mesmo tempo, à proteção e defesa da saúde e a reprodução e ampliação do capital. Através da formulação de política buscam minimizar os efeitos negativos ou colaterais à saúde da coletividade (SILVA; PEPE, 2012; COSTA; SOUTO, 2014).

A Lei nº 8.080/1990 alertou para a necessidade de que o controle sanitário fosse mais abrangente e reiterou suas ações para além do cerne fiscalizatório, mas que se estenda aos riscos inerentes ao consumo dos bens e serviços relacionados à saúde (BRASIL, 1990). Esses riscos estão relacionados à sua característica iatrogênica, bem como à sua inclusão em uma lógica de mercado, típica do capitalismo, na qual o indivíduo (consumidor) é o ente mais vulnerável. Artifícios para induzir o consumo desses bens e serviços – por meio de ações de marketing e propaganda, que criam necessidades artificiais – passam também a ser alvo da VS de maneira institucionalizada, formal (REIS, 2011).

Segundo Costa e Rozenfeld (2000) a introdução do termo consumo, a definição e as atribuições da VS na LOS, conferiu um caráter mais completo ao conjunto das ações da vigilância sanitária e harmoniza-se melhor com o papel do Estado nos dias de hoje, em sua função reguladora da produção econômica, do mercado e do consumo, em benefício da saúde humana. Os mesmos autores descrevem com clareza os riscos de um consumo não consciente:

Uma das principais características das sociedades modernas é o consumo sempre crescente de mercadorias, bens e serviços, inclusive de produtos de interesse sanitário, de tecnológicas médicas e de serviços de saúde. Esse consumo está distante das reais necessidades das pessoas, pois não se baseia em escolhas livres e conscientes, mas num sistema de necessidades determinado por toda a organização social. Um complexo sistema de propaganda alimenta as necessidades individuais e estimula incessantemente o consumo. A ideologia do consumo transforma as coisas e as pessoas em objeto de compra, mascara as diferenças entre os vários segmentos da sociedade e simula a igualdade entre todos (COSTA e ROZENFELD, 2000).

É importante ressaltar que sempre houve um conflito entre as questões sanitárias e os interesses econômicos relacionado as intervenções do Estado (SILVA; PEPE, 2012; COSTA; SOUTO, 2014). Até mesmo por que a manutenção de um órgão imprescindível à saúde pública em condições adversas ao desenvolvimento das suas atribuições, era de interesse à consolidação do capital. Assim, as atribuições da vigilância sanitária são complexas e conflitivas, pois se

inserem em um contexto no qual há intervenções na relação entre o Estado (e suas atribuições), o mercado (e os interesses do capital) e a sociedade (e suas necessidades). Importante frisar e torna-se perceptível que ao longo do desenvolvimento da VS, o desenvolvimento econômico sempre impôs novos obstáculos para a regulação sanitária (ALENCAR, 2017).

Integrando a dimensão sanitária do medicamento, cabe uma reflexão sobre o termo regulação, que se trata de um termo polissêmico, mas os significados observados em dicionários de língua portuguesa o circunscrevem em funções atribuídas à área de vigilância sanitária: estabelecer regras, sujeitar à regra, dirigir; encaminhar conforme a lei; esclarecer e facilitar, por meio de disposições, a execução da lei; estabelecer ordem, ajustar, conter, moderar, reprimir. No âmbito da VS, pode-se entender a regulação como uma função mediadora entre os interesses da saúde e os interesses econômicos, ou seja, vigilância sanitária constitui uma instância social de mediação entre a produção de bens e serviços e a saúde da população. O objetivo da regulação é assegurar o desempenho do sistema de saúde, ou seja, prestar uma assistência eficiente e equitativa assim como garantir produtos e tecnologias eficazes, seguros e de qualidade para atender as necessidades de saúde da população (COSTA, 2013).

A regulação de medicamentos inclui a formulação de normas sanitárias que englobam todos os aspectos que possam comprometer a segurança ou eficácia deste bem: do desenvolvimento ao uso, incluindo a propaganda veiculada para população e os profissionais de saúde, o transporte, as vendas pelas drogarias ou farmácias até o monitoramento dos eventos adversos pós-comercialização através da farmacovigilância (SILVA; PEPE, 2012).

Os processos regulatórios nos países que fazem parte da União Europeia (UE) (França, Dinamarca, Noruega, Itália, Portugal, Reino Unido e Suécia) possuem algumas particularidades, pois esses países empregam mecanismos regulatórios para conter despesas farmacêuticas, não deixando de lado a garantia de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Por exemplo, nem todo medicamento autorizado para comercialização é passível de reembolso, é necessário que ele atenda alguns critérios (como custo-efetividade, inovação, relevância clínica etc.) que pode variar entre os países, para que ele possa ser reembolsado pelo paciente. Outra forma de conter os custos e coibir o uso ineficiente de produtos farmacêuticos é o uso de diretrizes e monitoramento de prescrições. Outra medida que é obrigatória em alguns países (Dinamarca e Suécia) ou incentivada (França) é a substituição do medicamento de referência pelo medicamento genérico (PANTELE *et al.*, 2016; ÅRDAL *et al.*, 2017)

Logo, percebe-se que a regulação sanitária é um exercício de poder. A Anvisa, por exemplo, detém o chamado poder de polícia que lhe permite limitar o exercício dos direitos

individuais em benefício do interesse público, possibilita portanto, que a vigilância sanitária exerça poder normativo e estabeleça os regulamentos que derivam da legislação sanitária; exerça a fiscalização e o controle sanitário; imponha penalidades no âmbito administrativo e obrigue o cumprimento dos requisitos e regras jurídico-administrativas por todos aqueles que pretendem atuar no setor saúde (COSTA, 2009; SILVA; PEPE, 2012).

Por meio do poder político exercido pelo Estado, neste contexto exercido através da VS, atrelado ao conhecimento científico e participação da sociedade que surgiu a necessidade da criação de uma legislação que regulasse a dispensação dos antimicrobianos a fim de controlar a disseminação de cepas resistentes.

Portanto, mediante a atuação da Anvisa, é possível regular não só a produção, mas a comercialização destes medicamentos, assim como acompanhar a eficácia das medidas regulatórias existentes. Essas ações são descentralizadas, pois conta com o apoio das Visas dos Estados, municípios e Distrito federal que regulam os estabelecimentos de distribuição (distribuidoras), transporte (transportadoras), comércio/dispensação (farmácias e drogarias, farmácias hospitalares, farmácia de manipulação, farmácia públicas etc). Essas intervenções são pautadas na natureza regulatória da vigilância sanitária, que possuem ações essencialmente preventivas, cabendo ao poder público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulação, fiscalização e controle, frente à multiplicidade de interesses econômicos e políticos (COSTA, 2013).

Outro ponto importante diz respeito a participação da comunidade, estabelecida como um dos princípios do SUS, que é a garantia de que os cidadãos, por intermédio de suas entidades representativas, participem do processo de formulação de diretrizes e estabelecimento de prioridades para as políticas de saúde; exerçam a fiscalização do cumprimento das disposições legais e normativas; e participem do controle e avaliação de ações e serviços executados nas distintas esferas de gestão. Sendo assim, a Visa deve não apenas fiscalizar produtos e serviços, e estratégias mercadológicas, como a propaganda, mas também divulgar informações adequadas e pertinentes, contribuindo para reduzir as assimetrias de informação e para subsidiar uma ação mais proativa e participativa do cidadão na defesa dos seus direitos (COSTA, 2009; COSTA; SOUTO, 2014).

É importante desenvolver essa consciência sanitária em cada cidadão a fim de se construir uma parceria, vigilância – sociedade, tendo em vista a defesa da saúde. A participação da sociedade é primordial, pois através da compressão sobre a importância do cumprimento das normas estabelecidas, existiria maior efetividade das políticas públicas bem como aprimoraria a dimensão ideológica e simbólica do medicamento.

3 METODOLOGIA

Foi utilizado o método de Revisão Integrativa (RI) que consiste na análise de pesquisas relevantes que dão suporte para a tomada de decisão, desenvolvimento de políticas, protocolos e procedimentos. Possibilita a síntese do estado do conhecimento de um determinado assunto, além de apontar lacunas do conhecimento que precisam ser preenchidas com a realização de novos estudos. Este método de pesquisa permite a síntese de múltiplos estudos publicados (experimentais e não-experimentais) e possibilita conclusões gerais a respeito de uma particular área de estudo (MENDES *et al.*, 2008; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010; SOARES *et al.*, 2014).

Segundo Mendes (2008) para construção de uma RI é necessário percorrer seis etapas distintas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da RI; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos; amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/ categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na RI; interpretação dos resultados e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

Para essa pesquisa, adotou-se as seis etapas para construção da RI, que estão detalhadas a seguir. A escrita final desta revisão buscou atender as recomendações do checklist *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRYSMA 2020) nos pontos que concernem a RI.

1ª Etapa: identificação do tema e elaboração da hipótese ou questão norteadora da pesquisa

A questão norteadora da RI pode ser limitada focalizando uma intervenção específica ou mais abrangente, examinando diversas intervenções ou práticas na área da saúde ou de enfermagem (GALVÃO *et al.*, 2004; MENDES *et al.*, 2008).

No caso deste trabalho, diante da lacuna de conhecimento encontrada através da revisão da literatura, constatou-se uma escassez de produções que abordassem as políticas regulatórias relacionadas ao uso dos antimicrobianos e as estratégias para implementação destas políticas. Partindo-se desta lacuna, construíram-se as perguntas norteadoras desta dissertação:

1. Quais as políticas farmacêuticas regulatórias e estratégias relacionadas ao uso racional dos antimicrobianos adotadas em países com sistemas universais?
2. Como essas políticas e estratégias tem influenciado para o enfrentamento da resistência antimicrobiana?

A escolha dos países com sistemas universais de saúde, considerou os seguintes critérios: ser caracterizado como sistema universal de saúde, conforme demarcado pelos estudos realizados por Conill, 2012; Giovanella *et al.*, 2012; Cordilha e Lavinas, 2018. Além disso, os países deveriam possuir políticas regulatórias para medicamentos antimicrobianos estabelecidas a partir de 2001. Amparou-se no pressuposto de que possuem uma preocupação com a questão do acesso e uso racional dos antimicrobianos, além de possuírem políticas bem definidas em torno destes medicamentos. Ademais, diante das dificuldades no cenário brasileiro para o cumprimento das medidas restritivas do uso de antimicrobianos e escassez de ações para conter a resistência antimicrobiana, foi pertinente identificar como outros países com sistemas universais enfrentam essa questão, visando conhecer as características da implementação destas políticas regulatórias.

2ª etapa: Amostragem na literatura e estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos

Nesta etapa, realizou-se a busca da literatura nas bases de dados: *National Center for Biotechnology Information* (PUBMED), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Comprehensive Medline* (MEDLINE), *Literatura Latinoamericana y del Caribe de Información en Ciencias de La Salud* (LILACS), *WEB OF SCIENCE* e *Science Direct*. Foram incluídas as publicações desenvolvidas no Brasil, Canadá, Dinamarca, França, Noruega, Itália, Portugal, Reino Unido e Suécia.

Foram utilizados descritores presentes no DeCS/MeSH a fim de tornar a busca mais consistente. As palavras-chaves foram empregadas na língua inglesa, pois supõe-se que os trabalhos encontrados em português, inglês ou espanhol teriam resumos em inglês. Os termos empregados em conjunto com os operadores booleanos estão descritos no quadro 1.

Quadro 1: Estratégias de buscas e filtros adicionais utilizados nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca e filtros adicionais*	Quantidade de publicações
PUBMED	"Anti-Bacterial Agents AND Government Regulation" *Espécie: Humanos	4.170
	"Anti-Bacterial Agents AND Drug and Narcotic Control" *Espécie: Humanos	

	"Anti-Bacterial Agents AND International Health Regulations" *Espécie: Humanos	
	"Anti-Bacterial Agents" AND "Drug Control" OR "Pharmaceutical Policy" OR "Pharmaceutical Policies" *Espécie: Humanos	
	"Anti-Bacterial Agents" AND "Pharmacy OR Pharmacies" *Espécie: Humanos; Medicina complementar e revisões sistemáticas	
	Drug Control OR Drug Regulation AND Anti-Bacterial Agents AND Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies. *Espécie: Humanos	
	Drug Control OR Drug Regulation AND Pharmacies OR Pharmacy AND Anti-Bacterial Agents. *Espécie: Humanos; Medicina complementar e revisões sistemáticas	
	Pharmaceutical Policies OR Pharmaceutical Policy AND Pharmacies OR Pharmacy AND Anti-Bacterial. *Espécie: Humanos	
SciELO	Anti-Bacterial Agents AND Government Regulation; Anti-Bacterial Agents AND Drug and Narcotic Control; Anti-Bacterial Agents AND International Health Regulations; Anti-Bacterial Agents AND Drug Control OR Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies; Anti-Bacterial Agents AND Pharmacy OR Pharmacies; Drug Control OR Drug Regulation AND Anti-Bacterial Agents AND Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies; Drug Control OR Drug Regulation AND Pharmacies OR Pharmacy AND Anti-Bacterial Agents; Pharmaceutical Policies OR Pharmaceutical Policy AND Pharmacies OR Pharmacy AND Anti-Bacterial Agents	228
MEDLINE	Anti-Bacterial Agents AND Government Regulation; Anti-Bacterial Agents AND Drug and Narcotic Control; Anti-Bacterial Agents AND International Health Regulations; (TW: "Anti-Bacterial Agents") AND (TW: Drug Control OR Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies); Anti-Bacterial Agents AND Pharmacy OR Pharmacies; "Drug Control" OR "Drug Regulation" AND "Anti-Bacterial Agents" AND "Pharmaceutical Policy" OR "Pharmaceutical Policies"; Drug Control OR Drug Regulation AND Pharmacies OR Pharmacy AND Anti-Bacterial Agents; Pharmaceutical Policies OR Pharmaceutical Policy AND Pharmacies OR Pharmacy AND Anti-Bacterial Agents.	1.796
LILACS	Anti-Bacterial Agents AND Government Regulation; Anti-Bacterial Agents AND "Drug and Narcotic Control"; Anti-Bacterial Agents AND International Health Regulations; Anti-Bacterial Agents AND (Drug Control OR Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies); Anti-Bacterial Agents AND (Pharmacy OR Pharmacies); (Drug Control OR Drug Regulation) AND Anti-Bacterial Agents AND (Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies); (Drug Control OR Drug Regulation) AND	99

	(Pharmacies OR Pharmacy) AND “Anti-Bacterial Agents”; (Pharmaceutical Policies OR Pharmaceutical Policy) AND (Pharmacies OR Pharmacy) AND Anti-Bacterial Agents	
WEB OF SCIENCE	Anti-Bacterial Agents AND Government Regulation; Anti-Bacterial Agents AND “Drug and Narcotic Control”; Anti-Bacterial Agents AND International Health Regulations; Anti-Bacterial Agents AND (Drug Control OR Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies); Anti-Bacterial Agents AND (Pharmacy OR Pharmacies); (Drug Control OR Drug Regulation) AND Anti-Bacterial Agents AND (Pharmaceutical Policy OR Pharmaceutical Policies); (Drug Control OR Drug Regulation) AND (Pharmacies OR Pharmacy) AND “Anti-Bacterial Agents”; (Pharmaceutical Policies OR Pharmaceutical Policy) AND (Pharmacies OR Pharmacy) AND Anti-Bacterial Agents	248
Science Direct	(“Anti-Bacterial Agents”) AND (“Government Regulation”); (“Anti-Bacterial Agents”) AND (“Drug and Narcotic Control”); (“Anti-Bacterial Agents”) AND (“International Health Regulations”); (“Anti-Bacterial Agents”) AND (“Drug Control” OR “Pharmaceutical Policy” OR “Pharmaceutical Policies”); (“Anti-Bacterial Agents”) AND (Pharmacy OR Pharmacies); (“Drug Control” OR “Drug Regulation”) AND “Anti-Bacterial Agents” AND (“Pharmaceutical Policy” OR “Pharmaceutical Policies”); (“Drug Control” OR “Drug Regulation”) AND (Pharmacies OR Pharmacy) AND (“Anti-Bacterial Agents”); (Pharmaceutical Policies OR Pharmaceutical Policy) AND (Pharmacies OR Pharmacy) AND Anti-Bacterial Agents. *Área temática: Farmacologia, toxicologia e ciência farmacêutica; Medicina e odontologia e Profissões de enfermagem e saúde.	1.947

Fonte: Elaboração própria.

Em todas as bases de dados, foi usado o filtro temporal 2001-2020, incluindo artigos em português, inglês ou espanhol disponíveis na íntegra. Todas as publicações foram consideradas independente do desenho de estudo. Tem-se como marco inicial o ano de 2001, pois neste ano foi lançado pela OMS o Plano de Ação Global contra resistência antimicrobiana.

As buscas nas bases de dados foram realizadas por dois revisores (A e B), em períodos distintos (o primeiro revisor realizou a busca no decorrer do ano de 2020 e o segundo iniciou a coleta em 2021) resultando em uma discrepância em relação ao número de publicações encontradas. Porém, foi realizado um confronto entre os artigos encontrados por ambos e por consenso, obedecendo os critérios de inclusão, foram definidos os artigos que compõe essa revisão.

O levantamento das publicações nas bases de dados, resultou um total de 8.488 textos. Excluímos manualmente com o auxílio do Excel 2016, os artigos em duplicata (n=391), em uma ou mais bases. Em seguida, realizou-se a leitura dos títulos, dos resumos e finalmente a leitura na íntegra dos artigos pré-selecionados (n=85). Destes estudos, 64 foram excluídos, pois o objetivo central era distinto das perguntas norteadoras definidas ou não incluíam países com sistemas universais de saúde. Muitos desses artigos excluídos tratavam do uso racional dos antimicrobianos em animais ou na agricultura, mecanismo farmacológicos de resistência de algumas cepas bacterianas, percentuais de vendas de antimicrobianos e estratégias/políticas usadas de forma geral sem especificar a qual país pertencia.

A produção de dados envolveu também a busca de documentos nos sites oficiais dos serviços sanitários dos sistemas de saúde dos países considerados para esta pesquisa, obtendo-se os seguintes documentos: relatórios com dados sobre os impactos das políticas implementadas; planos nacionais com estratégias e operações a serem realizadas; legislações e diretrizes para prescrições de medicamentos. A pesquisa documental envolveu três etapas: (a) organização, pré-análise e análise do material. A fase exploratória exigiu a leitura dos documentos e sua classificação segundo dimensões e categorias teórico-analíticas. Dois dos pesquisadores-autores realizaram a análise de conteúdo dos documentos selecionados, conforme demonstrado no quadro 2.

Quadro 2: Síntese dos documentos selecionados na pesquisa documental

País	Título do documento	Link acesso
União Europeia	Diretiva 2001/83/CE (2001);	https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32001L0083&from=EN
	<i>e-Bug</i> - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar	https://www.e-bug.eu/
	Dia Europeu da Conscientização sobre Antibióticos (EAAD)	https://antibiotic.ecdc.europa.eu/en

Portugal	Decreto-Lei n.º 176/2006	https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/176-2006-540387
	Portaria n.º 455-A/2010	https://www.infarmed.pt/documentos/15786/1067254/023-A4_Port_455-A_2010.pdf
	Infeções e Resistências aos Antimicrobianos: Relatório Anual do Programa Prioritário	https://www.arscentro.min-saude.pt/wp-content/uploads/sites/6/2020/05/Relatorio-Anual-do-Programa-Prioritario-2018.pdf
	Resolução da Assembleia da República n.º 120/2019	https://dre.pt/dre/detalhe/resolucao-assembleia-republica/120-2019-123513817
	Despacho n.º 15423/2013	https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/15423-2013-2965166
Itália	Plano Nacional de Combate à Resistência Antimicrobiana (PNCAR)	https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2660
	O uso de antibióticos na Itália - Relatório Nacional 2019	https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-degli-antibiotici-in-italia-rapporto-nazionale-anno-2019
	Plano Nacional de Prevenção (2014-2018)	https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2285_allegato.pdf
	“Antibióticos sim, mas com cautela”	https://www.aifa.gov.it/-/antibiotici-s%C3%AC-ma-con-cautela-
	“ Antibióticos não funcionam sem regras”	https://www.aifa.gov.it/senza-regole-gli-antibiotici-non-funzionano
	Sistema de Vigilância da Resistência a Antibióticos do Instituto Superior de Saúde (AR-ISS)	https://www.epicentro.iss.it/antibiotico-resistenza/ar-iss
	Strama	https://strama.se/?lang=en

Suécia	O que influencia os clínicos gerais na prescrição de antibióticos? Resultados de dois estudos de ciência comportamental	https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/smittydd-sjukdomar/antibiotika/rapport-vad-paverkar-allmanlakare-vid-forskrivning-av-antibiotika.pdf
	Trabalho sueco sobre contenção da resistência a antibióticos: ferramentas, métodos e experiências	https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/dae82c7afd424a57b57ec81818793346/swedish-work-on-containment-of-antibiotic-resistance.pdf
	Vigilância da resistência antibacteriana	https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/communicable-disease-control/antibiotics-and-antimicrobial-resistance/surveillance-of-antibacterial-resistance/
	Estratégia Sueca para Combater a Resistência a Antibióticos (2020-2023)	https://www.government.se/articles/2020/04/updated-swedish-strategy-to-combat-antibiotic-resistance/
	Lei de Prevenção de Infecções (2004:168)	https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/smittyddslag-2004168_sfs-2004-168
	Lei de Medicamentos (2015:315)	https://www.riksdagen.se/sv/dokument-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lakemedelslag-2015315_sfs-2015-315
Noruega	Normas sobre controle de infecção nos serviços de saúde e assistência	https://lovdata.no/dokument/SF/forakrift/2005-06-17-610
	“Prescrição do esperar para ver”	https://www.antibiotika.no/vent-og-se-resept/

	Centro de Antibióticos para Atenção Primária	https://www.antibiotika.no/antibiotic-centre-for-primary-care/
	Uso de antibióticos na atenção primária (HDIR)	https://antibiotikaiallmennpraksis.no/
Dinamarca	DANMAP 2020: uso de agentes antimicrobianos e ocorrência de resistência antimicrobiana em bactérias de alimentos animais, alimentos e humanos na Dinamarca	https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/subsites/antibiotikaresistens/danmap_2020_07102021_version-2_low.pdf?la=da
	Dinamarca: Plano de ação nacional sobre antibióticos nos cuidados de saúde humana	https://www.who.int/publications/m/item/denmark-one-health-strategy-against-antimicrobial-resistance
França	Plano Nacional de Alerta Antibiótico 2011-2016	https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_antibiotiques_2011-2016_.pdf
	Programa de ação nacional para a prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde - PROPIAS	https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins
	Estratégia Nacional de Saúde 2018-2022	https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sn_s_2017_vdef.pdf
	“Saúde, sistema médico-social e social”	https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/systeme-de-sante-et-medico-social/article/systeme-de-sante-medico-social-et-social
	Controle e prevenção na França	https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-

		medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france
Reino Unido	Estratégia de resistência antimicrobiana de 5 anos do Reino Unido 2013 a 2018	https://www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy-2013-to-2018
	Administração antimicrobiana: comece de forma inteligente - depois concentre-se	https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-stewardship-start-smart-then-focus
	Hub do kit de ferramentas de antibióticos <i>TARGET</i>	https://elearning.rcgp.org.uk/courses/view.php?id=553
	Relatório do programa de vigilância inglês para utilização e resistência antimicrobiana	https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1069632/espaur-report-2020-to-2021-16-Nov-FINAL-v2.pdf
	<i>Fingertips</i>	https://fingertips.phe.org.uk/
	<i>Antibiotic Guardian</i>	https://antibioticguardian.com/
Canadá	<i>Bugs and Drugs</i>	https://www.bugsanddrugs.org/
	<i>Do bugs need drugs?</i>	https://dobugsneeddrugs.org/
	Campanhas de sensibilização	https://www.cacp.ca/public-awareness-campaigns.html
	Resistência e uso de antimicrobianos no Canadá: uma estrutura federal para ação	https://www.canada.ca/en/public-health/services/antibiotic-resistance/antimicrobial-resistance-use-canada-federal-framework-action.html
	Programa Integrado Canadense de Vigilância da Resistência Antimicrobiana (CIPARS)	https://www.canada.ca/en/public-health/services/surveillance/canadian-integrated-program-

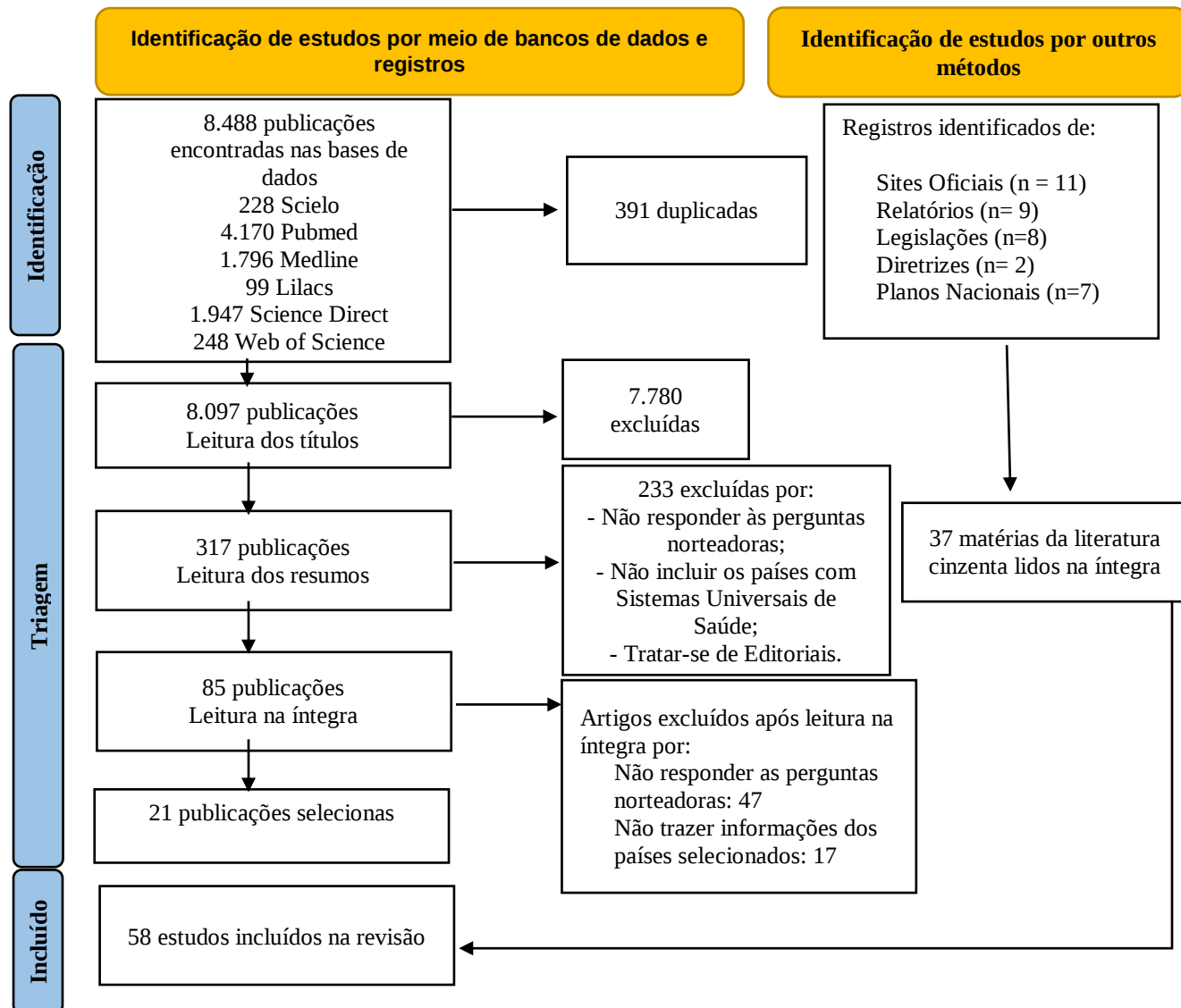
		antimicrobial-resistance-surveillance-cipars.html
	Programa Canadense de Vigilância de Infecções Hospitalares	https://www.patientsafetyinstitute.ca/en/toolsResources/InfectionSurveillanceProgram/Pages/default.aspx
Brasil	Portaria GM/MS nº 2616 de 1998	https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt2616_12_05_1998.html
	RDC nº 07/2010	https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0007_24_02_2010.html
	RDC nº 44/2010	https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html
	RDC nº 20/2011	https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/rdc0020_05_05_2011.html
	Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR)	https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/antimicrobianos/plano-nacional-antimicrobianos-pan-br-14fev19-isbn.pdf/view
	Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM)	https://www.anvisa.gov.br/servico-saude/controle/rede_rm/index.htm
	Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana (CURAREM)	https://www.anvisa.gov.br/servico-saude/controle/curarem.htm
	Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde	https://www.ccih.med.br/sub-rede-analitica-de-resistencia-microbiana-anvisa/
	Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos	http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/01/Plano-de-a-a-a-a-o-nacional-em-AMR.pdf

	Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde	http://antigo.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Diretriz+Nacional+para+Elabora%C3%A7%C3%A3o+de+Programa+de+Gerenciamento+do+Uso+de+Antimicrobianos+em+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/667979c2-7edc-411b-a7e0-49a6448880d4?version=1.0
--	---	---

Fonte: Elaboração própria.

Foram incluídos neste estudo 58 documentos, dentre eles 21 artigos resultantes da pesquisa nas bases de dados, cujas informações chave constam no Apêndice C. Na literatura cinzenta foram coletados nove relatórios nacionais, obtidos de nove sites oficiais, oito legislações (dentre elas portarias, resoluções e decretos), duas diretrizes nacionais e sete Planos de Ação Nacionais. As etapas referentes a essas buscas, estão apresentadas no fluxograma PRYSMA 2020 (PAGE *et al.*, 2021) (Figura 1).

Figura 1: Etapas da seleção dos estudos incluídos na revisão integrativa



Fonte: Elaboração própria.

3ª etapa: Categorização dos estudos encontrados

Nesta etapa extraímos as informações-chaves dos artigos selecionados, utilizando um instrumento (APÊNDICE A) para reunir e sintetizar os seguintes dados: título, periódico, autor, país, desenho do estudo, objetivos e principais resultados. O objetivo do instrumento foi assegurar que a totalidade dos dados relevantes fosse extraída, minimizando o risco de erros na transcrição, garantindo precisão na checagem das informações e servindo como registro.

4ª etapa: Análise dos estudos incluídos na revisão

Nesta fase, foi utilizado um instrumento orientador (APÊNDICE B) para registro das informações encontradas na busca, em coerência com os objetivos do estudo, tendo-se

considerado as seguintes unidades de análise: país, política farmacêutica regulatória adotada relacionada ao uso de antimicrobianos, ano em que a política foi implantada e estratégias adotadas para implementação.

Foi feito um registro dos dados encontrados, por meio da análise do conteúdo das respostas encontradas para cada unidade de análise. Foi realizada uma categorização com base nas políticas farmacêuticas regulatórias e estratégias adotadas por cada país.

5ª etapa: Interpretação dos resultados

Esta etapa corresponde à fase de discussão dos principais resultados na pesquisa convencional. Confrontou-se o conhecimento previamente adquirido, com a fundamentação teórica, dimensões de análise do medicamento e com os resultados encontrados. Examinou-se e comparou-se as principais características das políticas regulatórias dos medicamentos antimicrobianos e as estratégias adotadas pelos países. Identificou-se lacunas de conhecimento relacionadas ao contexto em que estas políticas foram implementadas, deixando o direcionamento e questionamentos para realização de pesquisas posteriores.

6ª etapa: Síntese do conhecimento

Por fim apresentou-se a síntese do conhecimento obtido através da revisão, que deve permitir que o leitor avalie criticamente os resultados encontrados. As políticas regulatórias e as estratégias usadas por cada país foram descritas e discutidas em conjunto, já que as políticas e as estratégias estão interligadas uma vez que o Estado utiliza as estratégias para que os objetivos estabelecidos na política sejam alcançados.

4 RESULTADOS

Ao analisar os artigos, percebeu-se maior riqueza de informações sobre o tema e maior foco nos países europeus (França, Dinamarca, Noruega, Itália, Portugal, Reino Unido e Suécia), onde encontramos nas bases de dados 71,43% (n = 15) publicações sobre esses países, 19,05% (n=4) que tratavam sobre o Brasil e 9,52% (n=2) Canadá. Evidenciou-se que houve uma intensa produção científica sobre o tema entre 2011 e 2019, já que 66,67% (n=14) dos artigos usados nesta pesquisa pertencem a esse período temporal e apenas 33,33% (n=7) foram publicados entre 2004-2009.

Destaca-se que a maioria dos estudos encontrados nas bases de dados trouxeram as estratégias que os países com sistemas universais utilizam contra a resistência antimicrobiana, representando 61,90% (n=13) dos artigos; e apenas 38,1% (n=8) trouxe informações sobre as políticas regulatórias praticadas nestes países. Não encontramos publicações, através das buscas nas bases de dados que tratassem do contexto no qual essas políticas e estratégias foram implementadas.

De acordo com Silva e colaboradores (2020) entre 2002 e 2013, essa temática teve pouco visibilidade na agenda da OMS. Neste período só foram encontrados sete artigos, podendo-se inferir que não houveram muitas discussões sobre o assunto no meio científico. A partir de 2014, foram encontrados 13 artigos relacionados ao tema, coincidindo com o período em que o tema da resistência microbiana voltou a agenda da OMS, envolvendo diversos atores e cenários.

Com base nos resultados encontrados e no objetivo delimitado para esse estudo, serão discutidos a seguir as políticas e estratégias para o uso racional dos antimicrobianos em países com sistemas universais de saúde.

4.1 Políticas e estratégias para o uso racional dos antimicrobianos em países com sistemas universais de saúde.

Como existem políticas e algumas estratégias que são promovidas pela UE e, portanto, são comuns entre os países incluídos neste estudo, serão abordados, inicialmente, os aspectos mais gerais dos países que fazem parte da UE e, posteriormente, as especificidades de cada país.

A Comissão Europeia é uma das principais organizações da UE, formada por 28 comissários (um por Estado-Membro) encarregados pela direção política da UE por cinco anos. A Comissão propõe novos atos legislativos e políticas da UE, acompanha a respectiva execução

e gere o orçamento da UE. Já o Conselho Europeu é formado por representantes de cada Estado-Membro (tendo sua presidência rotativa a cada 6 meses) e é responsável por negociar e adotar a legislação da UE, com base nas propostas que lhes são apresentadas pela Comissão Europeia. Além disso, define as orientações e prioridades políticas gerais dos países membros (UNIÃO EUROPEIA, 2022; COMISSÃO EUROPEIA, [s.d]).

No final dos anos 1990, devido a importância dos dados epidemiológicos para direcionamento de políticas e estratégias, foi criado o Sistema Europeu de Vigilância de Resistência Antimicrobiana (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System - EARSS*) com o objetivo de coletar e agregar dados sobre resistência antimicrobiana em toda Europa. Para a compreensão e interpretação dos dados coletados, visando promover a conscientização, facilitar a detecção precoce da resistência antimicrobiana emergente e notificar os profissionais de saúde envolvidos, foi criado o Grupo de Estudos da Vigilância a Resistência Antimicrobiana (*Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance - ESGARS*) (FOUCAULT; BROUQUI, 2007).

Desde 1998, a Europa conta com o Grupo de Estudo Europeu sobre Políticas de Antibióticos (*The European Study Group on Antibiotic Policies - ESGAP*), cujos objetivos incluem: a promoção do uso racional dos antimicrobianos; a oferta de treinamento para o uso adequado de antimicrobianos; a facilitação da coleta e o estabelecimento da comparabilidade de dados de prescrição de antibióticos na Europa; e a provisão de ferramentas para permitir a implementação e monitoramento de políticas de prescrição (FOUCAULT; BROUQUI, 2007).

Todos os países da UE, exceto a Itália, seguem a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano. O artigo 71º desta Diretiva determina que os antimicrobianos de uso sistêmico só podem ser vendidos mediante prescrição de um profissional autorizado (UNIÃO EUROPEIA, 2001).

Após a divulgação da Estratégia Global da OMS em 2001, o Conselho Europeu divulgou, em 2002, uma recomendação (2002/77/CE) relativa à utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina humana. O Conselho solicitou aos Estados Membros e aos países do Espaço Econômico Europeu⁴ (EEE) que aplicassem as estratégias presentes nesta recomendação. As estratégias incluem medidas relativas à vigilância da resistência antimicrobiana, vigilância da utilização de antimicrobianos, medidas de controle e de

⁴ Criado em 1994, para alargar as disposições do mercado interno da UE aos países da Zona Europeia de Comércio Livre (PARLAMENTO EUROPEU, 2021).

prevenção, educação, formação e investigação de mecanismos de resistência e de novos fármacos (UNIÃO EUROPEIA, 2005).

Devido as diferenças entre os países em relação a governança, no âmbito das estratégias e na forma como as medidas foram implementadas e avaliadas, os países implementaram com distintas dinâmicas as recomendações (GINTARAS; LAURA; DOMANTAS, 2019).

Como medida relativa à vigilância da utilização de antimicrobianos, em 2007, o Parlamento Europeu lançou a sua própria série específica de inquéritos, o Eurobarômetro comunitário sobre a resistência antimicrobiana, que monitora e fornece informações valiosas sobre o consumo de antibióticos em diferentes países (MAURIZIO *et al.*, 2017; PARLAMENTO EUROPEO, 2007).

Em 2011, a Comissão Europeia, com o objetivo de apoiar a recomendação do Conselho, traçou um Plano de Ação de cinco anos (2011 -2016) contra a crescente ameaça da resistência aos antibióticos. Esse plano possui sete áreas críticas a serem trabalhadas: adequação do uso dos antibióticos no campo veterinário e humano; prevenção e controle da propagação de infecções; desenvolvimento de novos antimicrobianos; cooperação internacional para unir forças contra a resistência antimicrobiana; melhoria da vigilância na medicina humana e veterinária; promoção da pesquisa e inovação; e comunicação, educação e treinamento (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

Com base neste Plano de Ação de cinco anos, todos os países da UE traçaram um plano nacional para conter o problema da resistência antimicrobiana e o uso prudente destes medicamentos. Todos os planos incluíram atividades relacionadas ao uso racional dos antimicrobianos, vigilância do uso e resistência antimicrobiana, educação de profissionais de saúde e público em geral. Além disso, todos participam do Sistema de Vigilância para Resistência Antimicrobiana (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network - EARS-Net*) e do Sistema de Vigilância de Prescrição (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption Network - ESAC-Net*) (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

Testes rápidos usados para identificar se a infecção tem origem viral ou bacteriana, realizados no local de atendimento (ambulatório ou hospital) são outra ferramenta importante para racionalizar a prescrição e uso dos antibióticos. Na Itália, esses testes não são usados a nível ambulatorial, contudo a Dinamarca, França, Reino Unido e Noruega têm estimulado o uso desta estratégia, por meio do fornecimento gratuito destes testes a nível ambulatorial (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

Campanhas de conscientização direcionadas para o público em geral e profissionais de saúde são realizadas, na Suécia e no Reino Unido, com emissão de relatórios (por meio do

Eubarômetro) sobre o conhecimento e/ou percepção do público em geral sobre o uso dos antimicrobianos, a importância da vacinação na prevenção das infecções e sobre a importância da higiene básica na prevenção de infecções. Programas educacionais específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionadas para crianças em idade escolar, também foram criados a exemplo do e-Bug, presente na França, Dinamarca, Itália, Portugal, Reino Unido e Suécia (EUROPEAN COMMISSION, 2016).

O Dia Europeu da Conscientização sobre os Antibióticos (*European Antibiotic Awareness Day - EAAD*) é uma iniciativa europeia anual de saúde pública, que ocorre em 18 de novembro, para aumentar a conscientização sobre a ameaça à saúde pública da resistência aos antibióticos e a importância do uso prudente de antibióticos, direcionada para o público em geral, médicos e outros profissionais envolvidos com essa temática. O EAAD é coordenado pelo Centro Europeu para Prevenção e Controle de Doenças (*European Centre for Disease Prevention and Control - ECDC*), agência sanitária da UE, que disponibilizam materiais de comunicação da campanha que visam apoiar a atividade desenvolvida pelas autoridades de saúde nacionais europeias, de modo a realizar uma campanha de comunicação abrangente e consistente em toda a Europa no que diz respeito ao uso racional de antibióticos (MAURIZIO *et al.*, 2017).

A comunicação em saúde é parte integrante da resposta eficaz da saúde pública à ameaça contínua representada pelas doenças transmissíveis, na UE e nos países do Espaço Econômico Europeu. Além disso, o surgimento de novos organismos infecciosos, resistência microbiana a drogas terapêuticas, novos fenômenos relacionados ao meio ambiente e novas doenças emergentes expandiram o papel da comunicação em saúde como uma competência central da prática de saúde pública. A ECDC possui um site (<https://www.ecdc.europa.eu/en>) que assegura que público e qualquer parte interessada recebam informações objetivas, confiáveis e facilmente acessíveis. O site conta com infográficos, vídeos, treinamentos, além de relatórios técnicos e científicos que visam apoiar os Estados Membros através do compartilhamento de informações e experiências (ECDC, 2021).

Em 2017, a Comissão Europeia adotou o Plano de Ação de Saúde Único Europeu, que se baseia em 3 pilares: reduzir as lacunas existentes entre os países da UE em relação aos índices de resistências e melhorar de forma uniforme as políticas existentes em cada país em relação ao uso dos antibióticos; estimular a pesquisa, desenvolvimento e inovação; e desenhar a agenda global sobre resistência antimicrobiana. Todos esses planos servem para fortalecer e nortear as ações dos países pertencentes a UE. A união destes países e dos diversos setores

envolvidos para promoção do uso racional dos antimicrobianos é fundamental para conter o avanço da resistência antimicrobiana.

Além destas estratégias gerais, alguns países têm particularidades no enfrentamento da resistência antimicrobiana, sobre as quais serão discutidas a seguir.

DINAMARCA

O uso de agentes antimicrobianos na terapia humana, na promoção do crescimento animal e na agricultura foram os fatores determinantes para a criação do Programa Dinamarquês integrado de Monitoramento e Pesquisa de Resistência Antimicrobiana (*Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring and Research Program - DANMAP*). A DANMAP foi criada em 1995, por iniciativa do Ministério da Saúde dinamarquês, Ministério dinamarquês de Alimentos, Agricultura e Pesca. Tem como base quatro objetivos: 1) monitorar o uso de agentes antimicrobianos em animais de alimentação e humanos; 2) monitorar a ocorrência de resistência a agentes antimicrobianos em bactérias isoladas de alimentos para animais, alimentos de origem animal e humanos; 3) realizar associações de estudo entre o consumo de agentes antimicrobianos e a resistência a agentes antimicrobianos; e 4) identificar rotas de transmissão e áreas para novas pesquisas (HAMMERUM, 2007).

A Dinamarca foi o primeiro país a estabelecer um monitoramento sistemático e contínuo do consumo e resistência de agentes antimicrobianos em animais, alimentos e seres humanos. Desde do início da década de 1980, os dados sobre o uso dos antimicrobianos para terapia humana estão disponíveis através da indústria farmacêutica ou da Agência Dinamarquesa de Medicamentos (*Danish Medicines Agency*) (HAMMERUM, 2007).

Diante do elevado consumo de antimicrobianos, a DANMAP vem lançando campanhas de conscientização com o propósito de racionalizar o uso dos antimicrobianos e diminuir o aparecimento de cepas resistentes. Além disso, a fim de conter a automedicação e a consequente utilização irracional desses medicamentos, a Agência Dinamarquesa de Medicamentos determinou que, apenas médicos, veterinários e dentistas tem permissão para prescrever antimicrobianos sistêmicos. A venda deve ser realizada em farmácia licenciadas e registradas publicamente (DINAMARCA, 2020).

O uso de testes biológicos e restrição de reembolso foram algumas das estratégias traçadas pelo governo da Dinamarca. As autoridades regionais de saúde na Dinamarca determinaram a realização de amostragem e testes biológicos antes da prescrição de quinolonas e cefalosporinas, por conta do alto índice de resistência microbiana a esses medicamentos e na tentativa de preservar a eficácia em casos de infecções graves. Além disso, o não reembolso de

alguns agentes como a cefuroxima foi implementado para desencorajar sua prescrição. Isso ajudou a conter o aumento de infecções por *Clostridium difficile*⁵ (WANG *et al.*, 2015).

O país também explorou o uso de penalidades de reembolso direcionadas aos pacientes, onde o plano nacional de saúde só arcaria com o reembolso do tratamento com antibiótico caso o médico comprovasse a existência da infecção ou consultasse um especialista em doenças infecciosas (KATWYK *et al.*, 2019).

Outra estratégia estabelecida pelo Conselho Nacional de Saúde desde 2005, é a política de busca e destruição, em hospitais e outras instituições de saúde, da *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA). Para inibir a infecção cruzada por essa bactéria resistente, todas as pessoas infectadas devem realizar o tratamento de erradicação. Além disso, esses pacientes recebem o “cartão MRSA” pessoal, que deve ser apresentado aos profissionais de saúde para que possam receber tratamento adequado e prevenir uma transmissão adicional. A notificação de novos casos de MRSA é obrigatório desde de 1º de novembro de 2006 (HAMMERUM, 2007).

FRANÇA

Entre os países europeus, a França foi o que mais consumiu antibióticos no início da década de 2000. Com mais de 62 milhões de habitantes, tinha cerca de 100 milhões de prescrições por ano. Ademais, enfrentou um problema crescente com pneumococo multirresistentes, com mais de 50% das cepas resistentes a penicilina G. Também houve o crescimento consistente da resistência em relação a diversas cepas (*Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Klebsiella Pneumoniae*, Enterobactérias produtoras de carbapenemases e *Acinobacter Baumannii* resistentes a imipenem) resultado do consumo desenfreado, prescrições injustificadas, automedicação e uso no campo veterinário (SABUNCU *et al.*, 2009; FRANÇA, 2010).

Esses acontecimentos projetaram sinais de alerta para que ações fossem tomadas diante deste problema de saúde global, levando o Ministério da Saúde francês a implementar planos plurianuais com o objetivo de diminuir o uso de antibióticos. O primeiro plano ocorreu entre 2001 e 2005, seguindo a recomendação do Conselho Europeu (2002/77/CE), onde foi projetado a racionalização das prescrições a fim de preservar a eficácia dos antibióticos. Esse plano foi ampliado para os anos de 2007 a 2010. Em 2011, foi criado o “Plano de Alerta Nacional para

⁵ *Clostridium difficile* é a principal causa de diarreia no meio hospitalar. A antibioticoterapia prévia é o principal fator de risco associado a infecção por essa bactéria, que acrescem a taxa de mortalidade em alguns países como Reino Unido, Canadá e Estados Unidos (SILVA JÚNIOR, 2012).

Antibióticos” que teve como meta reduzir o consumo de antibióticos em 25% até a conclusão do plano em 2016 (WANG *et al.*, 2015; FRANÇA, 2017a)

A Agência Nacional de Segurança de Medicamentos e Produtos de Saúde (*L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé* – ANSM), vem contribuindo para o uso adequado de antibióticos através avaliação da eficácia e segurança de uso antes e após autorização de comercialização; ações de farmacovigilância; produção de informações em relação ao uso adequado e seguros destes medicamentos; controle da propaganda e acompanhamento das vendas (ANSM, 2022).

Em 2002, o Fundo Nacional de Seguro Saúde do Trabalhador Assalariado implementou muitas ações durante todo ano visando promover o uso racional dos antibióticos, tais como: discussão sobre o perfil de prescrição com os clínicos gerais (onde os prescritores discutem seus hábitos de prescrição com outros médicos da mesma região); campanhas de informação na mídia; materiais educacionais entre outras. Em relação ao trabalho realizado com os clínicos gerais (*General Practitioners* - GPs), os seguros estabelecem metas para incentivar os GPs a reduzir suas prescrições de antibióticos (caso eles atinjam as metas eles recebem um bônus salarial anualmente); promovem o uso de testes rápidos para detecção de faringite estreptocócica, a fim de racionalizar o uso de antibióticos em casos de infecções virais. Para algumas regiões específicas onde há maior consumo de antibióticos (como na região Nord-Pas-de-Calais), as Agências Regionais de Saúde (AGR), elaboram fichas informativas para os GPs com critérios de prescrição para cada caso clínico. Também é divulgado um boletim informativo regional semestral dedicado ao consumo de antibióticos (WANG *et al.*, 2015).

Na região de Val-de-Marne, devido ao excesso de prescrições de cefalosporinas de terceira geração e fluoroquinolonas, o seguro de saúde local junto com especialistas em doenças infecciosas, começaram a organizar conferências e reuniões com o GPs para conscientiza-los sobre a racionalização destes antibióticos. Isso resultou em uma redução de 2 a 3% no consumo desses antibióticos (WANG *et al.*, 2015).

Em algumas regiões como Lorraine e Pays de la Loire, após o lançamento do primeiro plano plurianual em 2001, foram criadas redes de aconselhamento (Antibiolor e MedQual) para prescrição de antibióticos direcionados para os GPs. Guias foram publicados para auxiliar os médicos na gestão do tratamento de infecções: Antibioguide (2005) para médicos hospitalares e o Antibioville (2004) para médicos comunitários. Em outras regiões, como Franche-Comté, Córsega e Île-de-France também existem essas redes de aconselhamento por telefone, online ou através de aplicativo com a finalidade de auxiliar os médicos, de forma contínua, em relação a antibioticoterapia. A Direção de Seguros de Saúde para gestão de risco na região de Lorraine,

desde 2013, tem focado em campanhas de prevenção para o uso indevido de antibióticos em pacientes. Folhetos com perguntas: "os antibióticos devem ser prescritos para febre?"; "não há risco em tomar antibióticos?". Esses folhetos foram liberados para os GPs para serem respondidas e discutidas com os pacientes em consultório (WANG *et al.*, 2015).

Além da implementação de diretrizes nacionais, campanhas nacionais, como a campanha de serviço público chamada *Les antibiotiques c'est pas automatique* (Os antibióticos não são automáticos) que, a cada inverno, desde de 2002, é lançada com o objetivo de diminuir as prescrições de antibióticos, especialmente neste período onde ocorre muitos casos de infecção respiratória viral, principalmente entre as crianças. Neste caso, tem-se campanhas educativas iniciadas para profissionais de saúde, clínicos gerais, pediatras na prática da comunidade e trabalhadores de creches. Além de fornecer informações sobre antibiótico e uso adequado, a campanha promoveu o uso de testes rápidos. A campanha foi divulgada em meios de comunicação nacionais (em horário nobre), anúncios de rádio, anúncios de jornal, sites e consultórios médicos (KATWYK *et al.*, 2019; SABUNCU *et al.*, 2009).

No ambiente hospitalar, em 2007, foi regulamentado que todo hospital francês deve fornecer, anualmente, ao Ministério da Saúde uma descrição primária de uma política de antibióticos interna, baseado em nove medidas. Essa política faz parte de um dos indicadores de qualidade do Programa Nacional de Controle de Infecção (2005-2008). As medidas que fazem parte desta política são: presença de um comitê de antibióticos; presença de um conselheiro de antibióticos (consultores especialistas em antibióticos); diretrizes locais para o tratamento com antibióticos e para a profilaxia cirúrgica; lista de antibióticos estocados rotineiramente no hospital; educação continuada para novos prescritores; auditorias da prática de prescrição; vínculo informatizado entre a farmácia, o laboratório e as enfermarias; e suporte de tecnologia da informação para prescrição (AMADEO *et al.*, 2011).

As ações relacionadas ao controle da resistência antimicrobiana em humanos estão inseridas no Programa Nacional de Ações de Prevenção de Infecções Associadas à Saúde (PROPIAS). O PROPIAS, lançado em julho de 2015, faz parte do Programa Nacional de Segurança do Paciente (*Programme National de Sécurité du Patient*) e seu objetivo é desenvolver a prevenção das Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS) nos três setores da oferta de cuidados: estabelecimentos de saúde, estabelecimentos médico-sociais e cuidados municipais (FRANÇA, 2017a; FRANÇA, 2017b; FRANÇA, 2017c; AMADEO *et al.*, 2011).

O PROPIAS também possui metas específicas para prevenção da resistência antimicrobiana, orientados para atenção primária e educação do paciente. O seu desempenho é

monitorado por um sistema de notificação nacional obrigatório e indicadores nacionalmente definidos (higienização das mãos, administração de antibióticos e taxas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina) sob a supervisão da Saúde Pública da França (PHF). Uma penalidade financeira foi introduzida em 2010 para os hospitais que não divulgassem os indicadores obrigatórios (FRANÇA, 2017a; AMADEO *et al.*, 2011)

Em 2016, o consumo de antibióticos na França permaneceu 40% superior à média dos vizinhos europeus e três vezes superior ao da Holanda. Diante deste cenário, foi lançado um programa interministerial de controle da resistência antimicrobiana, que se assenta em 5 eixos: conscientização e comunicação com o público em geral e profissionais de saúde sobre a questão da resistência; treinamento com os profissionais de saúde quanto ao uso adequado dos antibióticos; pesquisa e inovação no controle da resistência antimicrobiana; medida e monitoramento dos níveis de resistência e governança intersetorial e política de controle da resistência antimicrobiana (FRANÇA, 2021)

Além disso, a Estratégia Nacional de Saúde 2018-2022, desenvolvida para enfrentar os desafios de saúde da população francesa em diferentes áreas, traz como um dos seus eixos a proteção da eficácia dos antibióticos, já que se trata de uma ameaça de saúde global para as próximas décadas (FRANÇA, 2017b).

NORUEGA

Na Noruega existe uma regulamentação para controle das Infecções Relacionadas a Assistência à Saúde (IRAS). Todas as instituições de saúde devem ter diretrizes para prevenção de infecções relacionadas à assistência à saúde. Essa regulamentação foi criada com o objetivo de prevenir e limitar a incidência de infecções nos serviços de saúde e cuidados. No caso das infecções graves, causadas por bactérias resistentes, o estabelecimento deve ter diretrizes escritas referentes a exames, tratamentos e cuidados (NORGE, 2005).

Com o objetivo de promover o uso racional e limitado de antibióticos nos serviços de atenção primária à saúde, foi criado o Centro de Antibióticos para Medicina Primária (*Antibiotic Centre for Primary Care - ASP*), de Competência Nacional, a fim de reduzir o desenvolvimento de resistência aos antibióticos (WANG *et al.*, 2015).

A ASP revisou, em nome do Diretório de Saúde da Noruega, as diretrizes profissionais nacionais para o uso de antibióticos no serviço de saúde primário, que foram publicadas em 2008. O grupo-alvo para essas diretrizes são os clínicos gerais e outros médicos que trabalham no serviço de saúde primário, dentistas, bem como estudantes de medicina na Noruega. Tais

medidas enfatizam a atenção primária, pois quase 90% de todos os antibióticos na Noruega são prescritos fora dos hospitais (ANTIBIOTIKABRUK I PRIMAERHELSETJENESTEN, 2015).

A Noruega tem dois conjuntos de diretrizes nacionais para antibióticos - um para hospitais e outro para prática comunitária. Ambos são baseados em evidências disponíveis; dados de utilização de antibióticos; dados epidemiológicos; e padrões nacionais de resistência a antibióticos, incluindo resistência cruzada. Os médicos não são obrigados legalmente a seguir as diretrizes, porém, eles precisam documentar as razões para as prescrições de antibióticos que não constam nas diretrizes. Desvios substanciais podem acarretar em perda da licença médica. Graças a adesão destas diretrizes e a regulamentação mais rígida, a disseminação da resistência na Noruega foi retardada (ÅRDAL *et al.*, 2017; TANJA; PER-OLOF YSTERGREN, 2016).

Outra estratégia empregada é a “Prescrição esperar para ver” onde uma receita de antibióticos é entregue ao paciente junto com uma solicitação oral ou escrita que orienta ao paciente a aguardar alguns dias antes de comprar os antibióticos. Caso o paciente melhore, ele não irá precisar do antibiótico. Porém caso não apresente melhora, ele poderá iniciar o tratamento com o antibiótico (ANTIBIOTIKABRUK I PRIMAERHELSETJENESTEN, 2015).

A autorização de introdução de um novo medicamento é realizada pela Agência Norueguesa de Medicamentos (*Norwegian Medicines Agency*), que tem a função de proteger a saúde humana e animal garantindo a eficácia, qualidade e segurança dos medicamentos e fazer cumprir a regulamentação inerente a esses insumos. Essa autorização de comercialização de um novo fármaco (em farmácias comunitárias ou hospitalares) não garante que seu custo será reembolsado pelo plano de saúde nacional norueguês ou que será usado ou comprado por instituições de saúde. Geralmente, os custos do tratamento com antibióticos para infecções autolimitadas não são reembolsados (ÅRDAL *et al.*, 2017; NOMA, 2018).

ITÁLIA

Na Itália, desde 2001, o Sistema de Vigilância da Resistência a Antibióticos do Instituto Superior de Saúde (*Sistema di sorveglianza dell'antibiotico resistenza dell'Istituto superiore di sanita* - AR-ISS), composto por uma rede de laboratórios sentinelas, coleta dados de oito patógenos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae*). Os dados coletados por esse sistema, são transferidos anualmente para o sistema de vigilância europeu (EARS-Net), que analisa o perfil de consumo e resistência antimicrobiana dos países da UE (ITÁLIA, 2017).

Segundo os dados da EARS-Net, a Itália apresenta um dos índices mais altos de resistência antimicrobiana da Europa. Um dos mais graves problemas no contexto deste país é o aumento de mais de 33%, entre 2008 e 2015, da resistência da *Klebsiella pneumoniae* aos carbapenêmicos, tornando essa bactéria resistente à maioria dos antibióticos existentes além de ter alta capacidade de se espalhar rapidamente nas unidades de saúde (ITÁLIA, 2017).

Em 2008, a Agência Italiana de Medicamentos (*Agenzia Italiana del Farmaco* - AIFA), o Instituto Superior de Saúde e o Ministério do Trabalho, Saúde, e Políticas Sociais realizaram uma campanha nacional intitulada “ Antibióticos sim, mas com cautela” (“*Antibiotici sì, ma con cautela*”) que teve como objetivo informar aos cidadãos a importância da utilização dos antibióticos apenas quando necessário e sob prescrição médica, nos horários corretos e sem interrupção. Além disso, a AIFA através de canais próprios, ferramentas institucionais (boletins, portal e redes sociais) e campanhas de comunicação através das emissoras de televisão e rádios, promovem ações de conscientização, direcionadas para o público em geral e equipes de saúde, visando o uso prudente de antibióticos (ITÁLIA, 2017).

No biênio 2014-2015, a campanha “Antibióticos não funcionam sem regras” que, teve o objetivo de desestimular o uso de antibióticos, reafirmou a importância do papel do médico no diagnóstico e boas práticas de prescrição. Por isso, outra estratégia tem sido investir na formação dos profissionais de saúde, através de treinamentos e capacitação sobre o uso correto da antibioticoterapia e profilaxia, contribuindo para o uso racional destes medicamentos (ITÁLIA, 2017).

Diante dos altos índices de resistência antimicrobiana, o controle e a prevenção foram reconhecidas como prioridades de saúde pública e incluídas no Plano Nacional de Prevenção (2014-2018) que possui 4 objetivos: melhorar a qualidade da vigilância de infecções invasivas pela produção de *Enterobactérias carbapenemase* (CPE); monitorar o consumo de antibióticos no nível hospitalar e ambulatorial; promover a conscientização da comunidade em relação ao uso de antibióticos; e estabelecer um programa de vigilância e controle de infecção relacionadas ao cuidado de saúde (ITÁLIA, 2017).

Como parte do mencionado plano, em 2017 foi criado um Plano Nacional de Combate à Resistência Antimicrobiana (*Piano nazionale di contrasto dell'antimicrobico-resistenza* - PNCAR) como estratégia mais direcionada para combater a resistência antimicrobiana em nível nacional e regional. O plano foi elaborado por um Grupo de Trabalho, na Direção Geral (DG) de Prevenção à Saúde, que contou com a participação de outros setores da área animal, humana, alimentícia e sociedades científicas (ITÁLIA, 2017).

Para executar esse objetivo a Itália conta com AIFA que coleta informações regionais e nacionais relacionadas ao perfil de uso dos antibióticos de acordo com as características geográficas, demográficas e caso clínico de cada paciente. Além disso, para adequação das prescrições, a AIFA emite planos terapêuticos, que visam regulamentar a atividade prescritiva e baseá-las nas melhores evidências científicas (ITÁLIA, 2017).

Na Itália, a única política de restrição encontrada na literatura, foi relacionada a prescrição de fluoroquinolonas. Em 2017, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) concluiu, com base em uma investigação do perfil de segurança de fluoroquinolonas e quinolonas, que tais drogas trazem sérios efeitos colaterais de longo prazo. Logo, em abril de 2019, a AIFA emitiu uma nota informativa direcionada a todos os profissionais de saúde, comunicando que o uso desta classe de medicamentos deve ser evitado no caso de infecções não graves ou autolimitadas; para prevenção de diarreia do viajante; infecções recorrentes do trato urinário inferior; e para infecções não bacterianas. A redução do uso destes medicamentos está inserido como uma das metas do Plano Nacional de Combate à Resistência Antimicrobiana (PNCAR 2017-2020), que tem como objetivo reduzir seu consumo em 10% (ITÁLIA, 2019).

PORTUGAL

Em 30 de agosto de 2006, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED) por meio do Decreto-Lei nº 176/2006, estabeleceu o regime jurídico que regula desde autorização de introdução no mercado até a utilização dos medicamentos para uso humano e respectiva inspeção, e determinou que os medicamentos antimicrobianos só podem ser dispensados mediante apresentação da receita médica. (PORTUGAL, 2006).

Outra forma de conter o uso irracional dos antimicrobianos é a dispensação em doses fracionadas. Em 2010, o país determinou através da Portaria nº 455-A/2010, de 30 de junho, que a dispensação de alguns medicamentos antimicrobianos ocorresse de forma fracionada nas farmácias ou locais de dispensa de medicamentos ao público instaladas nos hospitais do Serviço Nacional de Saúde (SNS) (PORTUGAL, 2010).

Em 2013, Portugal era um dos países da UE com uma das taxas mais elevadas de infecção associada aos cuidados em saúde, onde as prescrições de antibióticos precisavam ser aperfeiçoadas e a taxa de resistência antimicrobiana estava elevada. Diante deste cenário, através do Despacho Ministerial n.º 15423/2013, foi criado o grupo de coordenação regional e local do Programa de Prevenção e Controle de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) que tem como objetivos reduzir as taxas de infecção relacionadas aos cuidados de saúde e promover do uso correto de antimicrobianos e diminuição da taxa de resistência. Esse

grupo é composto por uma equipe multiprofissional que atua nas unidades prestadoras de cuidados primários, hospitalares e continuados integrados, inseridos no Serviço Nacional de Saúde – SNS (PORTUGAL, 2013).

No setor privado e social, a ação do PPCIRA é regulada através do Despacho nº 14 178/2007 (PORTUGAL, 2018). Os resultados encontrados através deste programa, entre os anos de 2013 e 2017, foram divulgados através do Relatório Anual do Programa Prioritário 2018, que mostram dados do setor público e privado. Os dados apresentados no relatório, mostraram que houve um aumento do cumprimento global das boas práticas de higiene das mãos nos profissionais de saúde em 5,84%; redução do consumo de antimicrobianos (tanto no nível ambulatorio quanto no meio hospitalar) e houve uma redução estatisticamente significativa das resistências aos antimicrobianos, com exceção das resistências da bactéria *Klebsiella pneumoniae* que aumentou significativamente aos vários fármacos, com resistência aos carbapenems em cerca de 10% dos isolados estudados (PORTUGAL, 2018).

Mesmo diante destes resultados, ainda é necessário melhorar a vigilância epidemiológica e a transmissão das informações para os profissionais de saúde e população em geral. Para ampliar a adesão das instituições ao PPCIRA, o governo determinou através da Resolução da Assembleia da República nº 120/2019, a realização de um levantamento rigoroso das entidades do SNS que não cumpriram o Despacho nº 15423/2013 (PORTUGAL, 2019).

Grupos de trabalho regionais foram constituídos, em Portugal, para monitorar as prescrições de antibióticos na prática geral. Esta intervenção faz parte do programa nacional de prevenção de bactérias resistentes. Esses grupos de trabalho podem intervir alterando ou interrompendo o tratamento com antibióticos, quando não for apropriado (WANG *et al.*, 2015).

REINO UNIDO

Em 1995, devido aos efeitos colaterais produzidos pela sulfonamida, a Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (*Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) do Reino Unido, decidiu restringir sua prescrição a nível nacional. Houve uma redução de 97% no uso de todos os antimicrobianos contendo a sulfonamida, porém não foi observado alteração nas taxas de resistência à sulfonamida entre *E. coli*. A prevalência de resistência a sulfonamida aumentou ligeiramente, sendo 39,7% antes da restrição em 1991, 46% em 1999 e 45,5% em 2004, embora o aumento não tenha sido estatisticamente significativo. As políticas públicas no Reino Unido são construídas com base em metas nacionais para prevenção da resistência antimicrobiana e são definidas pelo Departamento de Saúde com uma estratégia de cinco anos (ENNE, 2010; BIRGAND *et al.*, 2018).

O desempenho da vigilância da *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) é monitorado desde 2001. Em 2013, foi iniciada uma "abordagem de tolerância zero" ao MRSA, com revisão pós-infecção obrigatória para cada caso MRSA. O resultado, portanto, tem sido o aumento dos controles regulatórios. Em 2014, o sistema de saúde público inglês iniciou um programa de vigilância da utilização e resistência antimicrobiana. A estrutura deste programa baseia-se nas notificações dos casos de MRSA em cada hospital nacional e utilização de penalidades financeiras para os casos de MRSA (BIRGAND *et al.*, 2018).

Desde de 2008, é realizado o Dia Europeu da Conscientização sobre Antibióticos (*European Antibiotic Awareness Day* - EAAD) a fim de aumentar a conscientização, entre os profissionais de saúde e o público sobre a resistência antimicrobiana e sobre a importância da prescrição adequada (UNITED KINGDOM, 2013).

Um recurso importante usado em hospitais, desde 2011, chamado “*Start Smart Then Focus*”, ajudou a fornecer orientações sobre a administração de antibióticos e incentivar o uso do medicamento correto, na dose certa e duração adequada com intuito de limitar a exposição desnecessária a antibióticos (UNITED KINGDOM, 2013).

Outro suporte fornecido aos GPs, criado em 2012 é o site TARGET (<https://elearning.rcgp.org.uk/course/view.php?id=553>) que significa: Tratar Antibióticos com Responsabilidade, Orientação, Educação e Ferramentas. O TARGET foi feito para otimizar a prescrição na atenção básica, e tem como objetivo orientar os prescritores e pacientes no uso responsável dos antibióticos, por meio de recomendações, treinamentos para médicos e conselhos para pacientes em vários idiomas (WANG *et al.*, 2015; POWELL *et al.*, 2017).

No Reino Unido, outra estratégia adotada são os testes de diagnóstico, cuja intervenção só ocorre após resultados biológicos. Através destes resultados, o clínico geral tem acesso aos antibióticos que são recomendados de acordo com a condição clínica e susceptibilidade do antimicrobiano. Outra forma de evitar o uso excessivo de antibióticos é a venda conforme necessidade do tratamento (WANG *et al.*, 2015).

O Departamento de Saúde (Health Department - DS) do Reino Unido e o Departamento para Assuntos Rurais, Alimentares e do Meio Ambiente publicaram a Estratégia de Resistência Antimicrobiana de Cinco Anos em setembro de 2013. A estratégia estabelece os seguintes objetivos: melhorar o conhecimento e compreensão da resistência antimicrobiana; conservar e administrar a eficácia dos tratamentos existentes; e estimular o desenvolvimento de novos antibióticos, diagnósticos e novas terapias (POWELL *et al.*, 2017).

Baseado nesta estratégia foi criado o *Fingertips*, ferramenta web de acesso público que disponibiliza dados sobre: resistência antimicrobiana; prescrição de antibióticos; infecções

associadas à saúde; prevenção e controle de infecções; e administração de antibióticos. Os dados em cada domínio são divididos geograficamente. O fornecimento de dados relativos aos indicadores locais da resistência antimicrobiana via *Fingertips* é uma ferramenta valiosa para facilitar o desenvolvimento, implementação e monitoramento de planos de ação locais (JOHNSON *et al.*, 2017).

Outra maneira de apoiar a estratégia contra resistência antimicrobiana de cinco anos do Reino Unido e como parte das atividades do EAAD, a Agência de Segurança da Saúde do Reino Unido (*UK Health Security Agency – PHE*) desenvolveu a campanha *Antibiotic Guardian* (AG) para aumentar o engajamento, conhecimento e estímulo à mudança de comportamento. Essa campanha é um compromisso público onde profissionais de saúde e membros do público em geral são encorajados a assinar uma promessa, disponível em uma plataforma virtual, onde consta como eles farão para melhorar o uso de antibióticos e, em seguida, compartilhar o compromisso nas mídias sociais (DYAR; TEBANO; PULCINI, 2017; PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2014).

No âmbito hospitalar, uma estratégia para lidar com os problemas de uso excessivo e incorreto de antibióticos é o uso de documentos de controle de prescrição de antibióticos. Esses documentos englobam: uma lista limitada de medicamentos disponíveis para prescrição (não inclui orientação para uso); uma declaração geral da estratégia hospitalar; e diretrizes que ofereçam orientação sobre qual medicamento deve ser prescrito para uma condição clínica específica (WOODFORD; WILSON; MARRIOTT, 2004).

No condado de Cornwall, representantes da *Cornwall Antimicrobial Resistance Group* (CARG), aumentaram a conscientização pública sobre resistência antimicrobiana através de rádios locais, noticiários e de outros projetos de engajamento público. Folhetos, cartazes e adesivos foram desenvolvidos localmente com as principais mensagens sobre resistência antimicrobiana e distribuídos amplamente para práticas dos clínicos gerais, hospitais comunitários, centros infantis e farmácias comunitárias. Junto a isso, houve a promoção de conferências, treinamentos, reuniões, campanhas sobre a conscientização do uso de antibióticos direcionados para todos os profissionais, todos os níveis de assistência e universidades locais da área da saúde. O CARG fornece um fórum para a implementação local de uma estratégia coordenada da resistência antimicrobiana. Este fórum facilita discussões além das fronteiras, o que possibilita o compartilhamento de conhecimento, ideias e apoio, estimulando o desenvolvimento do trabalho em torno da resistência antimicrobiana (POWELL *et al.*, 2017).

A educação nas escolas sobre o uso racional de antimicrobianos é incentivada através do site educativo chamado e-Bug. O e-Bug é um recurso pedagógico gratuito para ser utilizado

na sala de aula que propõe planos educativos modulares e um conjunto de atividades sobre os micróbios, a higiene, o uso correto de antibióticos e as vacinas (POWELL *et al.*, 2017).

SUÉCIA

A Agência Sueca de Produtos Médicos (*Medical Products Agency*) determinou que todas as vendas de produtos farmacêuticos sejam regulamentadas pela Lei de Produtos Medicinais, que define que um paciente só pode obter antibiótico por meio de prescrição tanto no atendimento ambulatorial quanto hospitalar. Além disso, os prescritores não podem possuir uma farmácia ou vender produtos farmacêuticos para ganho pessoal. As farmácias suecas são obrigadas a fornecer os dados diários de vendas de medicamentos para o site da Agência Sueca de Saúde (*Swedish Health Agency*). As estatísticas de vendas são passadas para os grupos regionais do Strama (SUÉCIA, 2020a). O Strama é um programa estratégico contra a resistência a antibióticos que foi formado em 1995, em resposta ao aumento do uso de antibióticos e resistência pneumocócica no final da década de 1980. A partir de 2000, recebeu financiamento do governo sueco. Cada condado da Suécia tem um grupo regional do Strama, que é apoiado pelo conselho do condado. Esse conselho é formado por uma equipe multidisciplinar, geralmente liderado por médicos e composto por farmacêuticos, médico da atenção primária, pediatras, bacteriologista clínicos, dentistas e enfermeiros. Esses grupos fornecem informações sobre uso e a resistência antimicrobiana em nível regional e fornecem essas informações aos prescritores por meio de reuniões educativas e diretrizes localmente adaptadas sobre prevenção e tratamento de infecções (WANG *et al.*, 2015; DYAR; TEBANO; PULCINI, 2017; SUÉCIA, 2014).

O conselho do Strama de nível nacional monitora o uso antimicrobiano nacional a partir de estatísticas de vendas, monitora os padrões de resistência antimicrobiana e os resultados de laboratórios agregados em todo o país. Os dados são usados para identificar tendências e definir prioridades, com a finalidade de produzir materiais educativos, diretrizes de tratamento, realizar treinamentos, a fim de promover a utilização racional de antibióticos. O Strama teve forte apoio político, com planos de ação nacionais desenvolvidos em 2000 e atualizados em 2015 (DYAR; TEBANO; PULCINI, 2017).

Com intuito de prevenir a disseminação de bactérias resistentes, a Lei de Controle de Infecções (2004) tem o objetivo de controlar a propagação de infecções na sociedade atendendo as necessidades de proteção da população contra doenças infecciosas. A Agência Sueca de Saúde Pública (*Public Health Agency Of Sweden*) é responsável pela coordenação do controle de infecção a nível nacional e deve monitorar e desenvolver o controle de infecções. Cada

região deve dispor de um médico responsável pelo controle da infecção. As medidas preventivas usadas são programas de vacinação, notificação em caso de doença que ofereça perigo geral ou doença notificável (caso de bactéria resistente), rastreabilidade da infecção entre outras medidas (SUÉCIA, 2020a).

É importante mencionar que a obrigatoriedade da notificação para bactérias resistentes a antibióticos é determinada pela Lei de Doenças Transmissíveis. As bactérias passíveis de notificação são: *Enterobacteriaceae* (bactérias intestinais) com o mecanismo de resistência de espectro estendido (ESBL); *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA); *Pneumococos* com sensibilidade reduzida à penicilina (PNSP) e *Enterococcus faecalis* resistente à vancomicina e *Enterococcus faecium* (VRE). Além disso, os laboratórios relatam voluntariamente todos os isolados resistentes a medicamentos de *Mycobacterium tuberculosis* e *M.bovis* à Agência de Saúde Pública da Suécia (SUÉCIA, 2016).

As vendas regulamentadas, a tradição do uso de testes rápidos para determinar a necessidade da prescrição de antibióticos ou não, e a alta cobertura de dados sobre vendas de antibióticos são fatores que favoreceram a construção de um país que se destaca em suas ações contra a resistência antimicrobiana. O consumo de antibióticos na Suécia tem diminuído substancialmente desde 1990 (WANG *et al.*, 2015; SUÉCIA, 2014).

O monitoramento e análise da resistência antimicrobiana é feito em colaboração entre Agência de Saúde Pública, os laboratórios locais e farmácias. Diferentes sistemas são usados para vigilância da resistência: Res-NET (aplicativo web usado para vigilância da resistência), EARS-Net (sistema de vigilância europeu), SMI-Net (Notificação eletrônica de doença transmissível) e Svebar (sistema alimentado pelos laboratórios do país, onde todos os resultados do cultivo são transferidos diariamente para essa base, permitindo que um alerta precoce seja emitido em caso de ocorrência de resistência ou achados de resistência muito extensos) (SUÉCIA, 2014).

A Agência de Saúde Pública da Suécia em parceria com grupos Strama, comitês farmacêuticos e médicos especialistas, elaboram diretrizes e recomendações de prescrições tanto a nível ambulatorial quanto hospitalar, levando em conta as diferenças regionais e se baseando nas evidências científicas, com intuito de reduzir a antibioticoterapia desnecessária (SUÉCIA, 2014).

Outro trabalho estratégico é a comunicação que é direcionada para os profissionais de saúde e público em geral. Folhetos e aplicativos para celular com recomendações sobre tratamento, cartazes em clínicas, educação em centros de saúde infantil, material escolar são instrumentos que levam informações sobre o uso racional dos antibióticos. A Suécia tem

participado todos os anos do Dia Europeu da Conscientização sobre Antibióticos, realizando seminários e reuniões para diferentes públicos alvos a nível nacional e local, abordando sobre o problema da resistência antimicrobiana (SUÉCIA, 2014).

Todos os anos, representantes de diferentes setores da sociedade como saúde pública, medicina veterinária, agricultura, alimentação e meio ambiente se reúnem para trocar informações, conhecimentos e experiências a respeito do uso dos antibióticos. Esse evento ocorre através do Fórum Nacional de Antibióticos em conjunto com o Dia Europeu dos Antibióticos em 18 de novembro de cada ano (SUÉCIA, 2020b).

Implantada desde 2016, a estratégia sueca para combater a resistência a antibióticos foi atualizada (2020-2023) tem como principal objetivo preservar a eficácia dos antibióticos para o tratamento de infecções em humanos e animais. Para alcançar esse objetivo geral, foram definidas algumas ações específicas, tais como: vigilância e monitoramento; prevenção de infecções associadas aos cuidados de saúde; uso responsável de antibióticos; incentivo à pesquisa de novos antibióticos; conscientização da sociedade quanto às medidas preventivas e a resistência antimicrobiana; cooperação internacional e liderança dentro a UE na luta contra a resistência antimicrobiana, através do apoio aos principais órgãos internacionais como a WHO, construindo parcerias com outros países para combater esse problema de saúde global (SUÉCIA, 2020c).

CANADÁ

As intervenções mais utilizadas pelo Canadá são de comunicação. Em 1998, foi criado o programa bactérias e medicamentos (*Bugs and drugs*) direcionado para os profissionais de saúde que tem como finalidade limitar o desenvolvimento de resistência antimicrobiana através do uso criterioso de antibióticos, com recomendações gerais sobre sua utilização e cuidados com o paciente com doenças infecciosas. Outro programa educacional, Bactérias Precisam de Medicamentos? (*Do Bugs Need Drugs* - DBND) direcionado para comunidade, ensina sobre a lavagem das mãos e o uso responsável de antibióticos. Além disso, disponibiliza materiais para profissionais de saúde e o público que explicam porque a resistência a antibióticos é um problema e as etapas para prevenir o desenvolvimento de resistência aos antibióticos. Para apoiar o DBND, várias campanhas são realizadas tais como Campanha de Conscientização Pública da Agência de Saúde Pública do Canadá (*Public Awareness Campaign* - PHAC), Semana de Conscientização sobre Antibióticos (*Antibiotic Awareness Week*); #MantenhaAntibióticosFuncionando (*#KeepAntibioticsWorking*) entre outros (KATWYK *et al.*, 2020).

Em 2001, devido ao aumento das taxas de resistência as fluoroquinolonas, o Ministério de Saúde em Ontário, estabeleceu a política de uso limitado desta classe de medicamentos, modificando os critérios para reembolso. Antes desta política, o reembolso era ilimitado e passou a ser limitado para algumas condições clínicas específicas (MARSHALL *et al.*, 2006).

Em 2014, o governo do Canadá lançou o plano de ação chamado “Resistência e uso de antimicrobianos no Canadá: Um Quadro Federal de Ação”. Esse plano se fundamenta em três pilares: vigilância, administração e inovação tecnológica. Através dos dados coletados através do monitoramento dos sistemas de vigilância, o governo federal pode traçar estratégias e criar políticas, diretrizes e programas eficazes no combate a resistência antimicrobiana (GOVERNMENT OF CANADA, 2014).

Por meio da Agência de Saúde Pública do Canadá, o Governo do Canadá lidera programas nacionais de vigilância que monitoram o uso de antimicrobianos e a resistência antimicrobiana em pacientes hospitalizados por meio do Programa Canadense de Vigilância de Infecção Nosocomial (*Canadian Nosocomial Infection Surveillance Program - CNISP*), e em humanos, animais e no abastecimento de alimentos mediante o Programa Canadense Integrado para Vigilância da Resistência Antimicrobiana (*Canadian Integrated Program for Antimicrobial Resistance Surveillance - CIPARS*) (GOVERNMENT OF CANADA, 2014).

Em 2015, a *Health Canadá*, departamento federal responsável por ajudar os canadenses a manter e melhorar sua saúde, exige a inclusão de declarações de precaução na rotulagem dos produtos para encorajar a prescrição consciente e promover o uso prudente de antimicrobianos. Estas declarações aconselharam os pacientes e profissionais de saúde sobre como usar antibióticos de maneira adequada e ajudaram a prevenir a resistência antimicrobiana. No mesmo período, foi determinado que hospitais e estabelecimentos de cuidados de longo prazo tenham um programa de administração de antibióticos (GOVERNMENT OF CANADA, 2015; KATWYK *et al.*, 2020).

A inovação tecnológica é primordial pois cria novas soluções para neutralizar a perda de eficácia dos antimicrobianos. Esse pilar não inclui apenas o incentivo a descoberta de novos antimicrobianos, mas também o desenvolvimento de vacinas, testes de diagnóstico para diagnosticar com precisão uma infecção e para promover a prescrição adequada de antimicrobianos. Além disso, o governo canadense por meio da parceria Canadá-Reino Unido tem buscado, através da pesquisa, compreender melhor a natureza da resistência, investigar novas terapias, identificar alternativas aos antimicrobianos, desenvolver diagnósticos

ferramentas e encontrar novas maneiras de usar os antimicrobianos existentes (GOVERNMENT OF CANADA, 2014).

Além do uso limitado para conservar a eficácia dos antimicrobianos, o governo canadense utiliza diretrizes de prática profissional para prevenção e direcionamento dos tratamentos de algumas infecções, a exemplo da diretriz direcionada para o tratamento de *Neisseria Gonorrhoeae*, em resposta ao desenvolvimento de resistência aos medicamentos convencionais; e diretrizes para direcionar as prescrições realizadas por dentistas, com casos clínicos onde as prescrições de antibióticos são desnecessárias. O uso de testes rápidos também é incentivado para conhecimento da natureza da infecção e prescrição adequada (GOVERNMENT OF CANADA, 2014; KATWYK *et al.*, 2020).

Outro recurso usado é o site “infoantibio.ca” que fornece arquivos para o paciente a ser preenchido pelo médico, contendo: diagnósticos, motivos para não prescrever antibióticos, sintomas a serem observados, o que fazer nos dias subsequentes. Direcionado para os prescritores foram implementadas diretrizes para o tratamento de gonorreia com fluoroquinolonas, para o uso de antibióticos no tratamento da rinosinusite bacteriana aguda e programas de educação comunitária (WANG *et al.*, 2015; KATWYK *et al.*, 2019).

Algumas estratégias são utilizadas de forma descentralizada, como ocorre na Província de Alberta, que disponibiliza através do site TOPAlberta documentos norteadores concentrados nas infecções mais comuns, aconselhando aos pais quanto aos sintomas e quando ir as consultas médicas. Outra medida usada nesta província, é um acordo do clínico geral, por meio de um contrato, no qual ele se compromete a cumprir as recomendações oficiais para a prescrição de quinolonas. Caso ele cumpra, o paciente é totalmente reembolsado pelo custo do antibiótico por seu plano nacional de saúde, no caso de tratamento com quinolonas. Caso contrário, o paciente deve pagar pelo antibiótico, a menos que o médico justifique a necessidade da receita. Se a solicitação for aceita, o paciente será reembolsado (WANG *et al.*, 2015; KATWYK *et al.*, 2019).

BRASIL

Devido ao elevado consumo de antimicrobianos nos hospitais e consequente alta prevalência de bactérias multirresistentes, foi estabelecido por meio da Portaria GM/MS nº 2616 de 1998, a obrigatoriedade de elaboração e implementação de um programa para uso racional de antimicrobianos nos serviços de saúde, pelas Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) (BRASIL, 1998b).

Em 2002, a Anvisa reuniu um grupo de especialistas, através do Grupo de Trabalho sobre Uso Racional de Antimicrobianos (GT/URA), para discutir diretrizes para a prevenção e o controle da resistência microbiana e o uso racional de antimicrobianos. Estas diretrizes focalizaram aspectos, tais como: pacientes e comunidade em geral, profissionais de saúde, serviços de saúde, laboratórios de microbiologia, uso de antimicrobianos em veterinária, uso de antimicrobianos na agricultura e órgãos reguladores. O resultado deste trabalho norteou várias ações desenvolvidas pela Gerência de Investigação e Prevenção das Infecções e dos Eventos Adversos (GIPEA) e foi fundamental para apontar a necessidade de implantação de uma rede de monitoramento da resistência microbiana (BRASIL, 2005a).

A “Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM)”, criada em 2005, pela Anvisa, em parceria com a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS/OMS) e com a Coordenação Geral dos Laboratórios de Saúde Pública – CGLAB/SVS/MS, tem como objetivo tornar a assistência à saúde mais efetiva por meio da detecção, prevenção e controle da emergência de resistência microbiana em serviços de saúde no país. Contudo, a Rede RM só traça o perfil epidemiológico de resistência ocorridas em alguns hospitais do Brasil, tornando sua cobertura limitada (BRASIL, 2005a).

Outro resultado do GIPEA foi a criação do Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana (CURAREM), responsável pela avaliação das ações desenvolvidas pelo MS de forma consultiva e com o propósito de auxiliar a definição de diretrizes nacionais para vigilância, prevenção e controle da disseminação da resistência microbiana, comunitária e hospitalar, bem como para acompanhar e avaliar as ações desenvolvidas pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2005b).

Em 2009, com o objetivo de assessorar a Diretoria Colegiada da Anvisa e o CURAREM na elaboração de normas e medidas para o monitoramento, controle e prevenção da resistência microbiana em serviços de saúde no Brasil, foi instituída a Comissão de Assessoria Técnica em Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (CATREM) por meio da Portaria do Ministério da Saúde nº. 629/2009. Em 2012, a CATREM passou a ser uma Câmara Técnica por meio da Portaria nº. 1.237/2012 tendo sua composição renovada a cada 3 anos. A CATREM é formada por sete titulares e oito suplentes com amplo conhecimento nos temas de resistência microbiana e controle de infecções relacionadas a assistência à saúde (ANVISA, 2017a).

Tais estratégias possibilitaram a publicação do primeiro relatório da Rede Nacional de Monitoramento de Resistência que confirmou que a resistência microbiana é um problema de saúde pública em todas as regiões do país. Diante de tal constatação, por meio da Portaria GM/MS nº 3120/2013, o MS e Anvisa, criaram a Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana

em Serviços de Saúde, com a finalidade de fortalecer as ações nacionais da vigilância e do monitoramento das infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) causadas por agentes multirresistentes por meio do apoio na identificação laboratorial destes agentes (ANVISA, 2017a).

Outra medida no âmbito hospitalar, foi a determinação por meio da RDC nº 07/2010, que dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento da Unidades de Terapia Intensiva (UTI), onde se estabeleceu normas e rotinas, relacionadas ao uso racional dos antimicrobianos, de forma interdisciplinar e em conjunto com o CCIH, farmácia hospitalar e laboratório de microbiologia (BRASIL, 2010a).

No âmbito comunitário, a Anvisa implementou uma política que prevê a proibição da venda livre de todos os antibióticos sistêmicos, em 2010. A RDC nº44/2010 determinou que as vendas de antibióticos, em farmácias privadas só podem ocorrer mediante a apresentação da prescrição de profissional habilitado, exigindo que uma cópia da receita ficasse retida na farmácia a cada venda (COSTA, *et al.*, 2019; KATWYK *et al.*, 2019; JACOBS *et al.*, 2019; KLIEMANN *et al.*, 2016; SABUNCU *et al.*, 2009).

A Anvisa, por meio da Comissão de Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos (CVSRM), instituída através da Portaria nº 179, de 10 de fevereiro de 2015 e pautada nos acontecimentos e nos compromissos internacionais e nacionais, elaborou o *Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos*, em maio de 2017. Esse plano norteou a atuação da Agência frente a esse desafio da saúde pública. Nele estão expostas estratégias de diferentes campos da vigilância sanitária, como alimentos, serviços de saúde, laboratórios, entre outros, com previsão de execução entre 2017 e 2021, com emissão de relatórios anuais para avaliação do seu andamento e possíveis ajustes. A meta principal era reduzir o consumo de antimicrobianos na saúde humana em 15%, sem prejudicar o acesso da população a esses medicamentos (ANVISA, 2017a). Contudo, até o momento em que esta pesquisa está sendo realizada, não se encontrou dados referentes aos resultados deste plano de ação.

Em 2017, devido a elevada prevalência de infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS), que induz ao uso de diversas classes de antimicrobianos, favorecendo o aparecimento de cepas multirresistentes, foi criado o Plano de Ação da Anvisa nos Serviços de Saúde, que tem como objetivo geral definir estratégias nacionais para detecção, prevenção e redução da resistência antimicrobiana em serviços de saúde. Como resultado de umas das ações desse plano, a Anvisa publicou a Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde, que tem como principal finalidade orientar

os profissionais dos serviços de saúde (hospitais e atenção básica) para elaboração e implementação de seus programas de gerenciamento de uso de antimicrobianos, visando aumentar a segurança do paciente e garantir bons resultados clínicos através da terapia com os antimicrobianos, minimizando efeitos adversos e a ocorrência da resistência antimicrobiana, diminuindo assim os custos com os serviços de saúde (ANVISA, 2017c). Também não foram encontrados outros resultados deste plano, até o momento da realização desta pesquisa.

O Brasil, por meio de vários atores⁶, construiu outra política para enfrentamento da resistência antimicrobiana, por meio de uma ação interministerial. Esta política refere-se ao Plano de Ação Nacional de Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos no Âmbito da Saúde Única (PAN-BR) que tem vigência de 5 anos, teve início no ano de 2018 e término planejado para 2022, é avaliado anualmente, podendo sofrer ajustes devido as necessidades das áreas responsáveis pela execução (BRASIL, 2019). Essas avaliações anuais não foram encontradas nos sites oficiais, até o momento. Diferente dos outros países, o Brasil não possui uma transparência na divulgação dos resultados atingidos através das estratégias, sendo difícil avaliar o impacto destas ações frente a resistência antimicrobiana no país.

Os objetivos do PAN-BR foram construídos com base nas diretrizes do Plano de Ação Global da OMS que visa assegurar a continuidade do tratamento e prevenção de doenças infecciosas, com medicamentos seguros e eficazes, que sejam acessíveis e utilizados de forma responsável. O PAN-BR possui 5 objetivos estratégicos que englobam: melhorar a conscientização e a compreensão a respeito da resistência antimicrobiana por meio da comunicação, educação e formação efetivas; fortalecer os conhecimentos e a base científica por meio da vigilância e pesquisa; reduzir a incidência de infecções com medidas eficazes de saneamento, higiene e prevenção de infecções; otimizar o uso de medicamentos antimicrobianos na saúde humana e animal; preparar argumentos econômicos voltados para um investimento sustentável e aumentar os investimentos em novos medicamentos, meios diagnósticos e vacinas além de outras intervenções (BRASIL, 2019).

A síntese das políticas e estratégias adotadas por estes países foram sumarizadas no quadro 2.

⁶ Ministério da Saúde (MS), Anvisa, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), Ministério das Cidades (MCidades), Ministério da Educação e Cultura (MEC), Ministério da Ciência, Tecnologia, Inovações e Comunicações (MCTIC), Ministério do Meio Ambiente (MMA) e Fundação Nacional de Saúde (FUNASA).

Quadro 3: Síntese com as principais medidas regulatórias dos países com sistemas de saúde universal

País	Principais políticas e estratégias para o uso racional dos antimicrobianos
França	Políticas
	Diretiva 2001/83/CE (2001); Planos plurianuais (2001-2005; 2007-2010); Recomendação relativa à utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina humana (2002/77/CE) (2002); Regulamento que determina uma descrição primária de uma política de antibióticos interna em hospitais (2007); Programa interministerial de controle da resistência antimicrobiana (2016); Programa Nacional de Ações de Prevenção de Infecções Associadas à Saúde.
	Estratégias
	Ações estratégicas do Fundo Nacional de Seguro Saúde do Trabalhador Assalariado; Campanha de serviço público chamada " <i>Les antibiotiques c'est pas automatique</i> " ("Os antibióticos não são automáticos"); e-Bug - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar;
Dinamarca	Políticas
	Diretiva 2001/83/CE (2001); Política de busca e destruição em hospitais e outras instituições de saúde da <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à meticilina (MRSA) (2005);
	Estratégias
	e-Bug - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar; Penalidades sobre o reembolso do tratamento com alguns antibióticos; Amostragem e testes biológicos antes de prescrever quinolonas e cefalosporinas;
Noruega	Política
	Regulamentação para controle das IRAS através de diretrizes (ambulatorial e hospitalar) (2005);
	Estratégias
	“Prescrição do esperar para ver”; Tratamento com antibióticos não são reembolsados em caso de infecções autolimitadas.
Itália	Políticas
	Plano Nacional de Prevenção (2014-2018); Plano Nacional de Combate à Resistência Antimicrobiana (PNCAR).

	Estratégias
	Campanha nacional “Antibióticos sim, mas com cautela”; Restrição de uso das fluoroquinolonas no caso de infecções não graves ou autolimitadas (2017); Campanha “Antibióticos não funcionam sem regras” (2014-2015); Sistema de Vigilância da Resistência a Antibióticos do Instituto Superior de Saúde (AR-ISS); e-Bug - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar.
Portugal	Políticas
	Decreto-Lei n.º 176/2006 (2006); Portaria nº 455-A/2010 (2010); Programa de Prevenção e Controle de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos (PPCIRA) (2013); Programa Nacional de Prevenção de Bactérias Resistentes.
	Estratégias
	Grupos de trabalho regionais para monitorar as prescrições de antibióticos na prática geral; Venda fracionada (2010); e-Bug - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar.
Reino Unido	Políticas
	Política de restrição às sulfonamidas (1998); Programa de Vigilância da Utilização e Resistência Antimicrobiana (2014); TARGET (Tratar Antibióticos com Responsabilidade, Orientação, Educação e Ferramentas);
	Estratégias
	Dia Europeu da Conscientização sobre Antibióticos (EAAD); "Abordagem de tolerância zero" ao MRSA (2013); “<i>Start Smart then Focus</i>” fornece orientações sobre a administração de antibióticos e incentiva o uso do medicamento correto, na dose certa e duração adequada. Uso de testes de diagnóstico; Venda fracionada; <i>Fingertips</i>, ferramenta <i>web</i> que fornece dados relativos aos indicadores locais da resistência antimicrobiana;

	Campanha “<i>Antibiotic Guardian</i>” (AG); Uso de documentos de controle de prescrição de antibióticos (âmbito hospitalar); e-Bug - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar.
Suécia	Políticas
	Lei de Produtos Medicinais, define que um paciente só pode obter antibiótico por meio de prescrição; Lei de Controle de Infecções (2004), prevenir a disseminação de bactérias resistentes; Lei de Doenças Transmissíveis, determina a obrigatoriedade da notificação de bactérias resistentes a antibióticos.
	Estratégias
	Strama Nacional e Regional, programa estratégico que monitora o uso e a resistência antimicrobiana; Diretrizes e recomendações de prescrições tanto a nível ambulatorial quanto hospitalar; O monitoramento e análise da resistência antimicrobiana através da Res-NET, EARS-Net, SMI-Net e Svebar; Comunicação direcionada para os profissionais de saúde e público em geral; Participação do Dia Europeu da Conscientização sobre Antibióticos; Fórum Nacional de Antibióticos; Estratégia Sueca para Combater a Resistência a Antibióticos (2020-2023); e-Bug - programa educacional específicos sobre o uso e resistência antimicrobiana direcionado para crianças em idade escolar.
Brasil	Políticas
	Portaria GM/MS nº 2616 de 1998; RDC nº 07/2010, que dispõe sobre os requisitos mínimos para o funcionamento da Unidades de Terapia Intensiva (UTI); RDC nº44/2010, que dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas; RDC nº20/2011, que dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas; Plano de Ação Nacional para Prevenção e Controle da Resistência aos Antimicrobianos do Brasil (PAN-BR).
	Estratégias

	Rede Nacional de Monitoramento da Resistência Microbiana em Serviços de Saúde (Rede RM); Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobianos e Resistência Microbiana (CURAREM); Sub-rede Analítica de Resistência Microbiana em Serviços de Saúde; Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos; Plano de Ação da Anvisa nos Serviços de Saúde; Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde.
Canadá	Políticas
	Regulamentação da rotulagem dos produtos para prescrição consciente e promover o uso prudente de antimicrobianos; Plano de ação chamado “Resistência e uso de antimicrobianos no Canadá: Um Quadro Federal de Ação”.
	Estratégias
	TOP Alberta, documentos norteadores de aconselhamento aos pais em relação às infecções mais comuns; Programas de Vigilância e Monitoramento; Diretrizes para direcionamento das prescrições; Campanhas de conscientização sobre o uso racional dos antimicrobianos para o público em geral e profissionais de saúde; Restrição para a prescrição de fluoroquinolonas; Uso de testes rápidos.

Fonte: Elaboração própria.

5 DISCUSSÃO

No geral, tem havido esforço dos países para instituir estratégias que possibilitem o cumprimento das políticas de enfrentamento da resistência antimicrobiana. As conexões do mundo atual, somadas à complexidade da questão da resistência antimicrobiana, impõem que exista uma efetiva articulação entre os diferentes atores e setores para o controle da resistência aos antimicrobianos. Nesse contexto, as políticas de saúde têm papel importante na determinação das estratégias globais e nacionais direcionadas ao enfrentamento da resistência aos antimicrobianos. A preservação dos antimicrobianos disponíveis deve ser um princípio norteador das agências reguladoras em todo o mundo (ANVISA, 2017b).

As políticas e estratégias adotadas pelos países com sistema de saúde universal articulam as diferentes dimensões dos medicamentos definidos por Alencar (2016), já que essa conexão direciona as ações do Estado frente à formulação de políticas e estratégias de enfrentamento da resistência antimicrobiana. As principais políticas e estratégias podem ser organizadas em sete eixos: incentivo a pesquisa e desenvolvimento de novos antimicrobianos; restrição no reembolso de alguns tratamentos; medidas educativas e campanhas direcionadas para os profissionais de saúde e público de forma geral; medidas regulatórias para o controle da comercialização dos antimicrobianos; utilização de testes rápidos e diretrizes ou recomendações nacionais e regionais para direcionamento das prescrições; programas aplicados no âmbito hospitalar e programas de monitoramento da resistência antimicrobiana.

No contexto da dimensão tecnológica e sanitária, os antibióticos são produtos/bem de consumo com propriedades farmacológicas que oferecem benefícios, mas também malefícios, a depender da forma como são utilizados, portanto é necessário que exista regulação em toda cadeia do seu processo produtivo até sua comercialização. As políticas farmacêuticas regulatórias relacionadas aos medicamentos antimicrobianos nos países com sistemas de saúde universais, de forma geral, têm inserido em seus planos de ação o incentivo à pesquisa de novos agentes antimicrobianos, descoberta de novos mecanismos de resistência adquiridos pelas bactérias e novas combinações de substâncias a fim de proteger a eficácia destes medicamentos e garantir a disponibilidade de novas alternativas terapêuticas.

De acordo com o relatório da OMS (2021) que avalia os medicamentos antibacterianos em estágios de desenvolvimento clínico e pré-clínico em todo o mundo, nenhum dos 43 antibióticos em desenvolvimento atualmente, repara o problema da resistência das bactérias mais perigosas do mundo, pois são variações das classes de antibióticos descobertos na década de 1980.

Existe um conflito entre a dimensão econômica e sanitária que limita o interesse das indústrias na pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos. As indústrias farmacêuticas possuem uma lógica capitalista, onde o medicamento é um bem de consumo e objeto de lucro e acumulação de capital. Os processos regulatórios em torno da entrada de um novo medicamento no mercado, a presença de políticas de restrição para dispensação dos antimicrobianos, a curta duração do tratamento e a possibilidade do aparecimento da resistência, são fatores que desviam o interesse das indústrias no desenvolvimento dessa classe de medicamentos. Por esses motivos constata-se que os países têm utilizado como estratégia o incentivo a pesquisa e desenvolvimento de novas ferramentas para diagnóstico e prevenção, como testes rápidos e vacinas.

Em relação a dimensão econômico sabe-se que a resistência antimicrobiana traz impactos econômicos significativos para o sistema de saúde e para a economia de um país, já que prologam o tempo de tratamento e causa o afastamento a longo prazo dos trabalhadores do mercado de trabalho. A utilização de critérios ou penalidades no reembolso do tratamento de alguns antibióticos são medidas praticadas no Canadá, Dinamarca e Noruega, que visam conter o desembolso desnecessário com esses medicamentos e promover o uso racional dos antimicrobianos. A implementação desta medida em uma país em desenvolvimento como o Brasil, poderia melhorar a questão do acesso já que muitas pessoas não podem pagar pelo tratamento completo ou tem acesso a medicamentos abaixo dos padrões de qualidade ou falsificados (OMS, 2018b).

Contudo, segundo Naves e colaboradores (2010), no Brasil, a falta de acesso aos medicamentos, não se dá apenas por conta dos custos, mas devido as fragilidades que ainda ocorrem em relação ao acesso aos serviços de saúde, como à demora e baixa qualidade do atendimento, tanto no setor público quanto no privado. Esse contexto, somado a facilidade do acesso ao atendimento nas farmácias privadas, falhas no cumprimento das normas pelos estabelecimentos farmacêuticos e falta de conhecimento da população em torno dos antimicrobianos, podem promover a automedicação e incrementar o índice de resistência antimicrobiana.

Na Dinamarca houve um decréscimo de infecções por *Clostridium difficile* após implementação do não reembolso de alguns agentes como a cefuroxima. A etiologia das infecções por essa bactéria geralmente surge devido à realização de antibioticoterapia prévia e cessam com a interrupção do tratamento, logo essa política pode ter contribuído para o controle das infecções por essa bactéria (SILVA JÚNIOR, 2012; WANG *et al.*, 2015). Em 2014, de acordo com o banco de dados de prescrições norueguesas, apenas 13% das prescrições de

antibióticos foram reembolsadas. No entanto, para algumas infecções, consideradas contagiosas e perigosas, como por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) os antibióticos usados no seu tratamento são sempre reembolsados (ÅRDAL *et al.*, 2017). Segundo MARSHALL e colaboradores (2006) não houve evidências de causa e efeito na implementação da política de uso limitado das fluoroquinolonas na resistência aos antibióticos no Canadá.

A utilização de critérios para o reembolso pode trazer benefícios aos sistemas de saúde ao conter gastos indevidos e promover o uso racional dos antimicrobianos, por meio de prescrições racionais baseados em evidências. Contudo, é importante avaliar como esses critérios são aplicados e se podem trazer um impacto negativo em relação ao acesso a esses medicamentos para uma parcela da população que não pode arcar com os custos do tratamento. Como pode ocorrer em países em desenvolvimento, que possuem orçamentos insuficientes para saúde. Daulaire e colaboradores (2015) mencionou, em seu estudo, que cerca de 5,7 milhões de pessoas morrem a cada ano de doenças infecciosas tratáveis, a maioria das quais é suscetível a antimicrobianos existentes se fossem acessíveis. Os baixos níveis de consumo podem indicar que as pessoas têm acesso limitado a esses medicamentos, mas também podem mostrar sistemas insuficientes para o fornecimento de antibióticos ou com aplicação de critérios sem equidade.

É importante realizar pesquisas que possam analisar o contexto político, econômico, cultural, social, sanitário e de saúde em cada país, a fim de observar a efetividade e aplicabilidade desta estratégia considerando as particularidades de cada país.

Uma estratégia interessante, implementada na Noruega, que poderia trazer benefícios econômicos e ao mesmo tempo limitar o uso desnecessário de antibióticos nos países é a “prescrição do esperar para ver”, pois os pacientes só irão fazer uso dos antibióticos caso apresentem um curso de infecção prolongado ou complicado (ANTIBIOTIKABRUK I PRIMAERHELSETJENESTEN, 2015).

Outras estratégias importantes, que perpassam as dimensões ideológica e simbólica se referem às medidas educativas direcionadas tanto para o público de forma geral quanto para os profissionais de saúde. O acesso a informação sobre a gravidade da resistência antimicrobiana para saúde pública devido ao uso irracional dos antimicrobianos, torna a comunicação um dos pontos chave no combate a esse fenômeno global (ITÁLIA, 2017).

Um estudo realizado na UE por ANNELIE e colaboradores (2019) revelou que ainda existe uma invisibilidade da resistência antimicrobianas aos olhos do público em geral e da comunidade médica. Além disso, mostrou que ainda existe uma falta de consciência em relação ao aumento da resistência e uma tendência em focar nos benefícios trazidos com o tratamento com antibióticos e não em suas consequências negativas,

Em novembro de 2013, foi publicado um inquérito Eurobarômetro sobre resistência antimicrobiana. No que diz respeito às questões de conhecimento sobre antibióticos, o relatório mostrou que a maioria dos europeus (84%) está ciente de que o uso desnecessário de antibióticos pode torná-los ineficazes. No entanto, quase metade (49%) dos europeus não sabem que os antibióticos são ineficazes contra vírus, e mais de dois quintos (41%) não sabem que são ineficazes contra resfriados e gripe. Na França, a campanha de serviço público chamada "Les antibiotiques c'est pas automatique", proporcionou uma redução das prescrições em 26,5% (PARLAMENTO EUROPEO, 2007; SABUNCU *et al.*, 2009).

Esses dados mostram que as campanhas educativas diminuem a expectativa do paciente em torno da antibioticoterapia e gera um nível de consciência onde nem toda infecção será curada através do tratamento com antibiótico. Esse fato também influencia a conduta dos prescritores, resultando em menores taxas de prescrição (SUÉCIA, 2013). É essencial que a consciência para promoção do uso racional dos antibióticos e a preservação da sua efetividade seja moldada desde do período escolar como ocorre nos países da UE, através do e-Bug, refletindo em resultados mais satisfatórios em relação à resistência antimicrobiana. Medidas como lavagem das mãos, higiene dos alimentos, importância da vacinação, descarte correto dos medicamentos e o uso adequado dos antibióticos, devem ser enfatizadas através da educação e são fundamentais para prevenir o surgimento de cepas multirresistentes.

Iniciativas neste sentido, fortalecem a dimensão ideológica em prol do uso racional dos antimicrobianos, além de corrigir equívocos que possam existir em relação a dimensão simbólica, que é gerada devido a uma expectativa em torno da antibioticoterapia, resultado de uma construção social e cultural feita em torno destes medicamentos, onde todo resfriado, gripe ou processo inflamatório só é combativo com o uso dos antimicrobianos.

No que tange à dimensão sanitária, verifica-se que existe uma harmonização regulatória entre alguns países. Esse processo ocorre quando requisitos regulatórios entre países ou regiões se tornam mais semelhantes ao longo do tempo para alcançar uma meta comum de saúde pública (ANNELIE *et al.*, 2019). Ao analisar a dimensão sanitária relativa a essa problemática, entende-se que os órgãos sanitários competentes de cada país, tem produzido regulamentações diversas visando reduzir os danos da resistência antimicrobiana. Nos países da UE (exceto Itália), desde 2001, os antimicrobianos só podem ser vendidos mediante apresentação da receita médica

No Brasil, essa regulamentação, só ocorreu em 2011, por meio da RDC nº 20/2011. Vale ponderar que as embalagens dos medicamentos já sinalizavam que estes só poderiam ser vendidos mediante prescrição médica. Porém, sabe-se que no Brasil existe uma prática errônea

em torno da venda sem receita, somadas a falta de rigor em relação aos processos fiscalizatórios e consequente inobservância das normativas que coíbem essa prática. Antes dessa medida regulatória, 46% das vendas de antibióticos no Brasil ocorriam sem prescrição médica. Um estudo realizado no estado de São Paulo entre 2008 e 2012 mostrou uma redução, após a aplicação da restrição, de quase 23% no consumo dos antibióticos (KLIEMANN, 2016; JACOBS *et al.*, 2019).

No Brasil, o efeito da aplicação da RDC nº20/2011, foi medido em diferentes estudos (TELLEZ *et al.*, 2013; KLIEMANN, 2016; JACOBS *et al.*, 2019; COSTA *et al.*, 2019) relatando uma diminuição no total de vendas de antibióticos no setor privado. Porém, houve poucas evidências sobre diferenças nas tendências de consumo de antibióticos antes e após a intervenção no Brasil. O estudo realizado por Sampaio (2014), apontou que os problemas enfrentados na implementação da RDC nº20/2011 nas drogarias e farmácias estão relacionados a falta de fiscalização, tanto dos conselhos de classe quanto da vigilância sanitária; falta de acesso da população aos serviços de saúde; falta de campanhas publicitárias sobre o tema e tempo escasso do farmacêutico para exercer suas atribuições clínicas concernente a orientação sobre o uso racional destes medicamentos.

Os dados do relatório global da OMS (2018) mostraram que a Itália apresentou o maior consumo de antibióticos com 26,62 DDD, seguido da França com 25,92 e do Brasil com 22,8 DDD. A Suécia foi o país que apresentou menor taxa de consumo, 13,73DDD. É evidente que os países com melhor arcabouço regulatório e com estratégias bem definidas, como é o caso da Suécia, possuem níveis mais baixos de consumo de antibióticos (PANTELE *et al.*, 2016; OMS, 2018a).

Uma estratégia interessante aplicada no Reino Unido e Portugal é a venda fracionada destes medicamentos, sendo dispensado a quantidade exata prescrita para o tratamento. No Brasil, a dispensação ocorre de forma aproximada, a quantidade dispensada não pode ser inferior a quantidade necessária para o tratamento. Contudo, devido as diferentes apresentações farmacêuticas presentes no mercado, muitas vezes, a quantidade liberada é superior a quantidade que será utilizada pelo paciente. Essa questão abre um caminho para o uso irracional (usar o medicamento que sobrou em outra oportunidade ou indicar para outra pessoa), risco de reação adversa, descarte indevido e consequente aumento da resistência antimicrobiana.

O consumo de antibióticos pode ser usado como um indicador, já que quanto maior o número de prescrições maior a prevalência de casos de cepas resistentes. Culturalmente, a expectativa em torno destes medicamentos por parte dos pacientes, assim como incentivo a prescrição (indústrias farmacêuticas) e questões regulatórias (possibilidade de venda livre), são

fatores que exercem grande influência nos padrões de consumo. Devido a essa lógica de mercado e a criação desta necessidade de consumo, ações voltadas para vários sujeitos envolvidos na cadeia do medicamento (profissionais de saúde, pacientes etc) são fundamentais para inibir o aparecimento de cepas resistentes (PANTELE *et al.*, 2016).

A utilização de testes rápidos, diretrizes ou planos terapêuticos foram estratégias comuns de muitos países direcionadas aos prescritores e que teve impacto sobre o uso dos antibióticos. A adesão às diretrizes, lançadas em 2008 na Noruega, por exemplo, permitiu que ocorresse um declínio pequeno, mas importante no consumo total de antibióticos e retardo no avanço da resistência antimicrobiana. Na Suécia, o Instituto Sueco de Controle de Doenças Infecciosas mapeou e analisou os fatores que influenciavam o comportamento dos médicos ao prescreverem os antibióticos em quatro centros de saúde. O resultado foi que os profissionais dos dois centros de saúde de baixa prescrição, utilizavam as diretrizes disponíveis, tinham treinamento e educação continuada e fórum de discussão em relação às condutas de prescrição (SUÉCIA, 2013; ANTIBIOTIKABRUK I PRIMAERHELSETJENESTEN, 2015).

O estudo realizado no Reino Unido, onde foi analisada a aplicação da diretriz nacional que estabeleceu a prescrição de trimetoprima em vez de trimetoprima+sulfametoxazol, levou a uma redução de 97% no consumo de sulfonamida. No entanto, no mesmo período, a prevalência de resistência às sulfonamidas em *Escherichia coli* aumentou de 39,7% para 46%. Em conclusão, a implementação de diretrizes de prática pode resultar em uma melhor adequação do tratamento antimicrobiano e maior sucesso do tratamento, mas não pode controlar a resistência antimicrobiana se não for reforçada por medidas adicionais (FOUCAULT; BROUQUI P, 2007).

Portanto, o uso de testes rápidos, acesso a boletins informativos, reuniões com outros prescritores para discussão de casos clínicos, uso de aplicativos, orientação por telefone, campanhas direcionadas aos profissionais de saúde e até o incentivo financeiro são ferramentas adicionais fundamentais para conscientização e estabelecimento de prescrições mais criteriosas e, portanto, mais racionais dos antimicrobianos, ou seja, estratégias que articulam diferentes sujeitos tendem a ser mais eficazes.

Em relação as estratégias direcionadas ao âmbito hospitalar, muitos países possuem programas específicos para tratar deste problema (WOODFORD *et al.*, 2004; AMADEO *et al.*, 2011; COSTA *et al.*, 2019). O Brasil por exemplo, tem alcançado resultados positivos, mas pouco expressivos, com a implementação do Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde. Um levantamento realizado em 2019, por 954 hospitais com UTI adulto, revelou que 47,5% deles (453) possuíam tal programa. A pesquisa também

identificou as principais ações adotadas para o uso racional dos antimicrobianos nos hospitais. Entre elas estão a readequação de terapias, conforme resultados laboratoriais microbiológicos (371 hospitais), e a utilização de protocolos clínicos para as principais síndromes presentes na unidade (293 hospitais), além da realização de monitoramento periódico de indicadores de uso de antimicrobianos (290 hospitais) (ANVISA, 2017c; ANVISA, 2020).

O avanço deste programa depende de alguns fatores como apoio financeiro, por meio de recursos humanos e tecnológicos da direção do hospital. É importante a montagem de uma equipe, com profissionais da área de infectologia ou com experiência nesta área, que terão a função de definir as políticas e normativas, diretrizes, monitoramento e propostas de melhoria. A efetividade do programa depende do trabalho conjunto dos diferentes setores do hospital assim como comunicação efetiva entre eles. O treinamento e a capacitação dos profissionais sobre as estratégias são fundamentais para o sucesso do programa, assim como ações voltadas para melhoria das prescrições destes medicamentos como utilização de protocolos clínicos, auditorias prospectivas das prescrições com intervenção e divulgação dos resultados, readequação da terapia conforme resultados microbiológicos, análise das prescrições pelo farmacêutico clínico e restrição de uso através do uso de formulário terapêutico e pré-autorização (ANVISA, 2017c).

Na França, a regulamentação da obrigatoriedade de uma política interna em cada hospital fez com que, em pelo menos 80% dos hospitais, houvesse a presença de um comitê de antibióticos com reuniões anuais; a presença de orientadores de antibióticos; e o uso de diretrizes locais para profilaxia antibiótica. As medidas menos comuns, relatadas em menos de 50% dos hospitais, foram: a formação de novos prescritores; medidas relativas a uma ligação informatizada entre a farmácia, laboratório e enfermarias; e apoio à tecnologia da informação para prescrição. O consumo global de antibióticos foi menor nos hospitais com suporte à tecnologia da informação e nos hospitais com uma lista de antibióticos disponíveis em comparação com os hospitais que não implementaram essa medida (AMADEO *et al.*, 2011).

No Reino Unido, a utilização de documentos de controle de prescrição foi a estratégia adotada a nível hospitalar, com base na Estratégia de Resistência Antimicrobiana do Reino Unido e o Plano de Ação (2000), onde recomendaram que informações, diretrizes e suporte de prescrição personalizados fossem fornecidos para promover a prescrição antimicrobiana ideal na prática clínica. Dos 235 hospitais do *National Health Service* (NHS), 93% possuem pelo menos um tipo de documento de controle de prescrição de antibióticos (WOODFORD; WILSON; MARRIOTT, 2004).

Possuir uma equipe multidisciplinar, diretrizes para o direcionamento das terapias e a interligação das informações através da comunicação do laboratório com o médico, onde o mesmo avalia a sensibilidade da bactéria e define qual a terapia mais adequada, e envolver o paciente neste processo, através da conscientização e orientação sobre o uso correto do antibiótico é fundamental para manutenção da efetividade destes medicamentos.

Tanto a Estratégia Global de 2001 quanto o Plano de Ação Global de 2015 reforçaram a importância de dados epidemiológicos para o enfrentamento da resistência antimicrobiana e incentivou que cada país criasse seu próprio sistema de monitoramento e emitisse dados do perfil de resistência. Conforme verificou-se nesta pesquisa, todos os países analisados possuem sistemas de monitoramento, com isso eles podem traçar o perfil epidemiológico relacionado a resistência antimicrobiana, determinar e avaliar políticas e estratégias, e nortear suas ações através dos planos de ações. Além disso, a disponibilização destes dados a nível mundial, através dos relatórios emitidos pelos próprios países e pela OMS, permite uma ação coordenada e multisetorial que é o que tem sido defendido pela OMS, com a abordagem “*One Health*”⁷, para o combate eficaz da resistência antimicrobiana.

Diante disso, entende-se como pertinente o questionamento de Wernli e colaboradores (2011), quanto a aplicação do Regulamento Sanitário Internacional⁸ (RSI) ao caso da resistência antimicrobiana, a fim de melhorar a vigilância e a notificação da resistência antimicrobiana e trazer uma resposta de saúde pública mais coordenada e rápida.

O surgimento de cepas resistentes que atravessam as fronteiras constitui um risco à saúde pública e tem repercussões além das fronteiras do país afetado. Apesar de se aplicar a riscos agudos, o RSI promoveria uma ação coordenada imediata entre os países envolvidos. O surgimento das bactérias panresistentes, ou seja, para as quais não existe tratamento adequado, se enquadra como uma emergência de saúde pública e se enquadra como uma notificação do RSI, constituindo-se uma janela de oportunidade para o debate da aplicabilidade da RSI à resistência antimicrobiana (WERNLI *et al.* 2011).

O investimento de cada país no desenvolvimento de planos de ação, estratégias, pesquisa, inovação e capacitação mede o nível de comprometimento e priorização do Estado enquanto resposta social à questão da resistência antimicrobiana. Ao mesmo tempo que é importante criar políticas que controle do uso inadequado destes medicamentos, a questão do

⁷ Desenho e implementação de programas, políticas, legislação e pesquisa onde vários setores se comunicam e colaboram para melhorar os resultados da saúde pública (OMS, 2017).

⁸ Acordo legalmente vinculado entre 194 Estados, cujo objetivo é ajudar a comunidade internacional a prevenir e responder aos riscos agudos para saúde pública que podem cruzar fronteiras e ameaçar populações em todo mundo (OMS, 2019).

acesso equitativo não deve ser ignorada, assim como o incentivo as outras formas de prevenção como a lavagem das mãos, o uso racional dos antibióticos na agropecuária e em animais, o descarte adequado, melhorias no saneamento básico e disponibilização de água de qualidade.

É importante realizar uma análise mais profunda do cenário (contexto de saúde e social) de cada país, assim como analisar as implicações das estratégias a fim de verificar quais ações são mais efetivas diante da realidade de cada país. Existem grandes variações entre regiões e países, e mesmo dentro de cada país, em relação as políticas e estratégias aplicadas. Na França e no Canadá, por exemplo, observamos que algumas regiões possuem estratégias próprias e diferencias para contenção da resistência antimicrobiana, baseadas nos planos nacionais. Isso poderia ser aplicado no Brasil, por se tratar de um país continental com realidades diversificadas no contexto da saúde, social, econômico e cultural.

A realidade é que existem muitos países com recursos limitados e sistemas de saúde comparativamente enfraquecidos, existindo limitações na infraestrutura, na quantidade de profissionais capacitados, na criação de redes de vigilância e coordenação destas estratégias. Em países onde existem políticas e estratégias bem fundamentadas, os fatores críticos para o sucesso parecem estar relacionados com o apoio político e sistemas de saúde robustos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu identificar e analisar as políticas farmacêuticas regulatórias e estratégias de enfrentamento à resistência antimicrobiana em países com sistemas de saúde universais, corroborando com o pressuposto de que esses países apresentam arcabouço regulatório mais estruturado, com estabelecimento de políticas e estratégias. Além disso, apontou como essas políticas e estratégias tem influenciado os países para o enfrentamento da resistência antimicrobiana. Até o momento, não se tem conhecimento da existência de um estudo que reunisse as políticas e estratégias praticadas, nestes países, relacionadas ao enfrentamento da resistência antimicrobiana.

Evidenciou-se que os países com sistemas universais de saúde, de forma geral, preocupam-se com a questão da resistência antimicrobiana e desenvolveram políticas e estratégias com objetivos comuns para o enfrentamento deste problema, já que a OMS tem norteado a criação destas ações desde 2001, por meio da Estratégia Global de 2001 e Plano de Ação Global de 2015. Contudo, os países pertencentes a UE, de forma geral, possui um arcabouço regulatório e estratégico mais sinérgico e robusto, concernente ao uso racional dos antimicrobianos, vigilância do uso e resistência antimicrobiana, pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos, uso de diretrizes para direcionar as prescrições, utilização de ferramentas para diagnósticos (testes rápidos) e educação de profissionais de saúde e público em geral.

O uso de testes rápidos e dispensação de forma fracionada são estratégias particulares dos países da UE e acredita-se que a implementação desta ação no Brasil e no Canadá poderiam trazer impacto no uso racional dos antimicrobianos. A comunicação em saúde e educação, é parte integrante da resposta eficaz da saúde pública à ameaça contínua representada pelas doenças transmissíveis, na UE e nos países do Espaço Econômico Europeu. As campanhas nacionais e websites (com infográficos, vídeos, treinamentos, além de relatórios técnicos e científicos), são medidas empregada nos países da UE e no Canadá, que possuem informações objetivas e confiáveis, que visam melhorar a conscientização em relação ao uso responsável dos antimicrobianos.

Particularmente, em relação ao Brasil, essas medidas de conscientização em relação ao uso racional dos antimicrobianos, assim como medidas de prevenção e controle das infecções, tais como a lavagem das mãos, ainda são incipientes. O acesso a essas informações desde o período escolar, desenvolve a consciência sanitária da população e pode trazer impactos positivos sobre a resistência antimicrobiana.

Destacou-se que as políticas que regulam a dispensação destes medicamentos, mediante receita de um profissional de saúde autorizado, iniciaram em 2001 nos países da UE (exceto

Itália) e no Brasil só em 2010. A venda livre de antibiótico impulsiona o seu uso irracional e aumenta os índices resistência antimicrobiana, como constatou-se na Itália. As estratégias de reembolso, com base em critérios, apontaram impactos conflitantes sobre resistência antimicrobiana, entre o Canadá e a Noruega. Acredita-se na necessidade de uma avaliação mais profunda em relação a essa medida, considerando as vantagens e desvantagens da sua aplicação em outros países com sistemas universais de saúde, levando em consideração as diferenças entre os países no contexto econômico, de saúde, político e social.

Observou-se que os países da UE e o Canadá, dispõe de ferramentas (plataformas virtuais, relatórios etc.) que trazem informações, avaliações e acompanhamento dos resultados relacionados a execução dos planos executados em cada país. O Brasil, apesar de possuir diversas políticas e estratégias, não tem transparência em relação aos resultados alcançados através destas políticas e estratégias, de modo que não foi possível acompanhar o impacto destas ações sobre a resistência antimicrobiana no país.

Em relação às limitações deste estudo, no primeiro momento a intenção da pesquisa era realizar uma análise do contexto em que essas políticas e estratégias foram implementadas, contudo, os artigos não disponibilizaram dados capazes de revelar esse contexto. Pressupõe-se que a associação de outros descritores, como o nome dos países, pudesse trazer fontes de evidência sobre o contexto (político, cultural, econômico e de saúde) em que essas políticas foram implementadas. Além disso, o período temporal e as bases de dados escolhidas podem ter limitado a abrangência desta revisão.

Por meio da RI, foi possível identificar o que os países com sistemas universais estão realizando para enfrentamento da resistência antimicrobiana, quais os resultados obtidos até agora e a importância do posicionamento do Estado frente a esse problema de saúde global. Produziu-se, portanto, um estudo inédito, que preenche uma grande lacuna científica. Além disso, a RI possibilitou a identificação de algumas lacunas de conhecimento que podem ser resolvidas com novas investigações e abordagens metodológicas, por exemplo: a busca por estudos que avaliem os resultados destas políticas e quais as estratégias que são mais efetivas no enfrentamento da resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

AITH, F.; DALLARI, S. G. **Regulação de Medicamentos no Mundo Globalizado**. São Paulo: Cepedisa, 2014.

ALENCAR, T. O. S. **Reforma sanitária brasileira e políticas farmacêuticas (1976-2014)**. São Paulo: Hucitec Editora, 2017.

ALVES, T.N.P. **Política Nacional de Medicamentos: análise a partir do contexto, conteúdo e processos envolvidos** [tese de doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009.

Anell A.; Glenngård, A. H.; Merkur, S. Sweden: Health system review. **Health Systems in Transition**, 2012.

ANNELIE A. M., *et al.* Ensuring Antibiotic Development, Equitable Availability, and Responsible Use of Effective Antibiotics: Recommendations for Multisectoral Action. **Clinical Infectious Diseases**. Vol. 68, p.1952–1959, Jun, 2019. Disponível em:<<https://academic.oup.com/cid/article/68/11/1952/5106995>> Acesso em: 20 dez. 2021.

ANSM. L'AGENCE NATIONALE DE SÉCURITÉ DU MÉDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTÉ. Antibióticos. 2022. Disponível em:< <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/les-antibiotiques>>. Acesso em: 25 jan. 2022.

ANTIBIOTIKABRUK I PRIMAERHELSETJENESTEN. **Vent-og-se-resept**, 2015. Disponível em:<<https://www.antibiotikaiallmennpraksis.no/index.php?action=showtopic&topic=yusGWRLa>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

ANVISA. **Confirma dados sobre gerenciamento do uso de antimicrobianos**. Brasília, 2020. Disponível em: < <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/confirma-dados-sobre-gerenciamento-do-uso-de-antimicrobianos>> Acesso em: 02 de jan. 2022.

AMADEO, B. *et al.* Relationship between antibiotic consumption and antibiotic policy: an adjusted analysis in the French healthcare system. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v.66, p. 434- 442, 2011. Disponível em:<<https://academic.oup.com/jac/article/66/2/434/721862?login=true>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

ÅRDAL, C. *et al.* An antibiotic's journey from marketing authorization to use, Norway. **Bull World Health Organ**. Mar 1; 95(3): p. 220–226, 2017 Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5328106/>>. Acesso em: 08 dez 2021.

BARROS, M. E. D.; PIOLA, S. F. O financiamento dos serviços de saúde no Brasil. In: MARQUES, Rosa Maria; PIOLA, Sérgio Francisco; ROA, Alejandra Carrillo (Org.). **Sistema de Saúde no Brasil: organização e financiamento**. Rio de Janeiro: ABrES, 2016. cap. 4, p. 101-138.

BIRGAND, G. *et al.* Comparison of governance approaches for the control of antimicrobial resistance: Analysis of three European countries. **Antimicrobial Resistance & Infection**

Control, 2018. Disponível em:

<https://aricjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13756-018-0321-5#citeas>. Acesso em: 08 dez 2021.

BRASIL. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União, Brasília**, set. 1990. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/legislacao/lei8080_190990.htm>. Acesso em: 09 de agosto de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916 de 30 de outubro de 1998. **Dispõe sobre a Política Nacional de Medicamentos**. Diário Oficial da República Federativa. Brasília, 1998a. Disponível em <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_medicamentos.pdf> Acesso em: 09 ago. de 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.616 de 12 de maio de 1998. **Estabelece as normas para o programa de controle de infecção hospitalar**. Diário Oficial da União. Brasília, 1998b.

BRASIL. ANVISA. **Diretrizes para prevenção e controle da resistência microbiana**. Brasília, 2005a. Disponível em: <<https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/diretrizes.pdf>> Acesso em: 06 de dezembro de 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 1.133/GM de 6 de julho de 2005**. Institui o Comitê Técnico Assessor para Uso Racional de Antimicrobiano e Resistência Microbiana - CURAREM e dá outras providências. Brasília, 2005b.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 44, de 26 de outubro de 2010a. Dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas. **Diário Oficial da União**, Brasília, out. 2010. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0044_26_10_2010.html> Acesso em: 09 de agosto de 2018.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resolução nº 7, de 24 de fevereiro de 2010b**. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. Diário Oficial de União. Brasília, fev. 2010.

BRASIL. Resolução da Diretoria Colegiada nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle dos medicamentos à base de substâncias antimicrobianas. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. Brasília DF. Disponível em http://www2.rio.rj.gov.br/vigilanciasanitaria/legislacao/resolucao_rdc_20.pdf. Acesso em: 09 de agosto de 2018.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde**. Brasília, 2017a. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/33852/271855/Plano+Nacional+para+a+Preven%C3%A7%C3%A3o+e+o+Controle+da+Resist%C3%Aancia+Microbiana+nos+Servi%C3%A7os+de+Sa%C3%BAde/9d9f63f3-592b-4fe1-8ff2-e035fcc0f31d>> Acesso em: 10 de jul. 2020.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Plano de Ação da Vigilância Sanitária em Resistência aos Antimicrobianos**. Brasília, 2017b.

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Diretriz Nacional para Elaboração de Programa de Gerenciamento do Uso de Antimicrobianos em Serviços de Saúde**. Brasília, 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Plano de ação nacional de prevenção e controle da resistência aos antimicrobianos no âmbito da saúde única 2018-2022 (PAN-BR)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria PT nº 157 de 9 março de 2021. Diário Oficial da União. **Institui Grupo de Trabalho no âmbito da Anvisa para elaborar, avaliar e monitorar as ações e atividades estabelecidas no Plano de Ação da Vigilância Sanitária de Resistência aos Antimicrobianos (PAN-VISA)**. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

CHAMBERS, H. F. Antimicrobianos: considerações gerais. In: HARDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E. **As bases farmacológicas da terapêutica Goodman e Gilman**. 10.ed. Rio de Janeiro: McGrawHill do Brasil, 2005, p. 859-876.

COHN, A. O Estudo das Políticas de saúde: implicações e fatos. In.: CAMPOS, G. et al. **Tratado de saúde Coletiva**. São Paulo: Hucitec, 2012.

COMISSÃO EUROPEIA. **O que faz a Comissão Europeia**. [s.d]. Disponível em: <https://ec.europa.eu/info/about-european-commission/what-european-commission-does_pt>. Acesso em: 24 de jan. 2022.

CONILL, E. M. Sistemas comparados de saúde. In: Campos et al. **Tratado de Saúde Coletiva**. HUCITEC/FIOCRUZ, 2012, p. 563-613.

CORDILHA, A. C.; LAVINAS, L. Transformações dos sistemas de saúde na era da financeirização. **Lições da França e do Brasil**. Ciênc. Saúde Coletiva, Rio de Janeiro, v. 23, n. 7, p. 2147-2158, July, 2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-1232018000702147&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 10 jun. 2020.

COSTA, E. A.; SOUTO, A. C. Área temática de vigilância sanitária. In: PAIM, Jairnilson Silva; ALMEIDA-FILHO, Naomar de. **Saúde coletiva: teoria e prática**. 1. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2014. cap. 23, p. 327-352.

COSTA, E. A, ROZENFELD, S. Constituição da vigilância sanitária no Brasil. In: Rozenfel, S (org.): **Fundamentos da vigilância sanitária**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2000.

COSTA, E. A. Regulação e vigilância sanitária para proteção da saúde. In: Vieira, F. P. et al. (Orgs). **A regulação de medicamentos no Brasil**. Porto Alegre: Artmed, 2013, cap. 1, p. 21-37.

COSTA, EA., org. **Vigilância Sanitária: temas para debate** [online]. Salvador: EDUFBA, 2009. 237 p.

COSTA, J.M., *et al.* Medida restritiva para comercialização de antimicrobianos no Brasil: resultados alcançados. **Revista de Saúde Pública**, p.53-68, 2019.

DAULAIRE N. *et al.* Universal Access to Effective Antibiotics is Essential for Tackling Antibiotic Resistance. **The Journal of Law, Medicine & Ethics**, p. 17-21, 2015.

DINAMARCA. Statens Serum Institut. **DANMAP 2020**: use of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. Copenhagen, Denmark: Statens Serum Institut, 2020.

EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). **ECDC activities on health communication**, 2021. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/what-we-do/health-communication-activities>> Acesso em: 08 dez. 2021.

DYAR, O.J; TEBANO, G.; PULCINI, C. Managing responsible antimicrobial use: perspectives across the healthcare system. **Clinical Microbiology and Infection**, p. 441-447, 2017. Disponível em: <https://www.clinicalmicrobiologyandinfection.com/action/showPdf?pii=S1198-743X%2817%2930227-6>. Acesso em: 08 dez. 2021

ENNE , I.V. Reducing antimicrobial resistance in the community by restricting prescribing: can it be done?. **J Antimicrob Chemother**. Feb; 65(2):179-82 p., 2010 Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20008449/>. Acesso em: 08 dez 2021.

EUROPEAN COMMISSION. **Prudent use of antimicrobial agents in human medicine: third report on implementation of the Council recommendation**. [University of Bordeaux], 2016.

FERRÉ, F., *et al.* Italy: Health System Review. **Health Systems in Transition**, 2014.

FRANÇA. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. **Plan national d'alerte sur les antibiotiques 2011-2016**. [République Française], 2010.

FRANÇA. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. **Programme national d'actions de prévention des infections associées aux soins – PROPIAS**, [République Française], 2017a. Disponível em: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins/article/programme-national-d-actions-de-prevention-des-infections-associees-aux-soins>. Acesso em: 08 dez. 2021

FRANÇA. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. **National Health Strateg 2018-2022**. [République Française], 2017b. Disponível em: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf. Acesso em: 08 dez. 2021

FRANÇA. MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. **Système de santé, médico-social et social**. [République Française], 2017c. Disponível em: <<https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/systeme-de-sante-et-medico-social/article/systeme-de-sante-medico-social-et-social>>. Acesso em: 08 dez. 2021

FRANÇA.MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ. **Lutte et prévention en France**, 2021. Disponível em: <<https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/les-antibiotiques-des-medicaments-essentiels-a-preserver/des-politiques-publiques-pour-preserver-l-efficacite-des-antibiotiques/article/lutte-et-prevention-en-france>> Acesso em: 08 dez. 2021.

FRANCO, M. N. **Aspectos éticos relacionados à utilização de antibacterianos e à resistência bacteriana**. 2017. 82 f. Dissertação (Mestrado) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca (Fundação Oswaldo Cruz), 2017.

FOUCAULT, C; BROUQUI P. How to fight antimicrobial resistance. **FEMS Immunol Med Microbiol**, p.173–183, 2007.

GALVAO, C. M; *et al.* Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 12, n. 3, p. 549-556, Jun. 2004.

GINTARAS Z.; LAURA T.; DOMANTAS T. Analysis of citizens' subjective perception of safe antibiotic use in European Union countries. **Journal of Infection and Public Health**, vol. 12, p. 229-235, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034118301783>> Acesso em: 08 dez. 2021.

GIOVANELLA, L. *et al.* Sistemas de Salud en América del Sur. In: GIOVANELLA, L; FEO, O, FARIA, M; TOBAR S. (orgs.). **Sistemas de salud en Suramérica: desafíos para la universalidad la integralidad y la equidad**. Rio de Janeiro: ISAGS, 2012, p. 21-65.

GIOVANELLA, L., *et al.* Sistema universal de saúde e cobertura universal: desvendando pressupostos e estratégias. **Ciênc. Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 6, p. 1763-1776, jun.2018. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S141381232018000601763&lng=pt&nrm=iso>. Acessos em: 12 jul. 2020

GOODMAN, L.; GILMAN, A. Tratamento farmacológico das doenças microbianas. In: Goodman, L.; Gilman, A. **Manual de farmacologia e terapêutica**. Porto Alegre: AMGH, 2010. cap. 42, p. 707-715.

GOVERNMENT OF CANADA. **Antimicrobial Resistance and Use in Canada: A Federal Framework for Action**, 2014. Disponível em:< <https://www.canada.ca/en/public-health/services/antibiotic-antimicrobial-resistance/antimicrobial-resistance-use-canada-federal-framework-action.html>> Acesso em: 08 dez. 2021.

GOVERNMENT OF CANADA. **Antimicrobials Product Labelling**, 2015. Disponível em:<<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/announcements/notice-antimicrobials-product-labelling.html>> Acesso em: 08 dez 2021.

HAMMERUM, A. M. Danish Integrated Antimicrobial Resistance Monitoring. **Emerging Infectious Diseases**, Bonston, USA, v. 13, n. 11, 2007.

HOLLOWAY K.A, *et al.* Have we improved use of medicines in developing and transitional countries and do we know how to? Two decades of evidence. **Trop Med Int Health**, p. 656 - 664, 2013.

INFOGRAPHIC: ANTIBIOTIC RESISTANCE – AN INCREASING THREAT TO HUMAN HEALTH. 2018. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-antibiotic-resistance-increasing-threat-human-health>> Acesso em: 09 de jul. 2020.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Despesas com saúde ficam em 9,2% do PIB e somam R\$ 608,3 bilhões em 2017**. Rio de Janeiro: IBGE, 2019. Disponível em < <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/26444-despesas-com-saude-ficam-em-9-2-do-pib-e-somam-r-608-3-bilhoes-em-2017#:~:text=J%C3%A1%20com%20medicamentos%2C%20as%20fam%C3%ADlias,R%24%20201%2C6%20bilh%C3%B5es.>> Acesso em: 06 de junho de 2020.

ITÁLIA. Ministero della Salute. **Piano Nazionale di Contrasto dell'Antimicrobico-Resistenza (PNCAR) 2017-2020**. Roma, Itália: Ministero della Salute, 2017.

ITÁLIA. Agenzia Italiana del Farmaco. **L'uso degli antibiotici in Italia: rapporto nazionale anno 2019**. Roma, Itália: AIFA, 2019.

JACOBS , T.G. *et al.* Assessing the impact of law enforcement to reduce over-the-counter (OTC) sales of antibiotics in low- and middle-income countries; a systematic literature review. **BMC Health Services Research**, 2019. Disponível em: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-019-4359-8>. Acesso em: 09 dez. 2021.

JOHNSON, A.P. *et al.* Improving feedback of surveillance data on antimicrobial consumption, resistance and stewardship in England: putting the data at your Fingertips. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, V. 72, p. 953- 956, abr, 2017. Disponível em: <https://academic.oup.com/jac/article/72/4/953/2724496>. Acesso em: 08 dez 2021.

KATWYK, S.R.V., *et al.* Government policy interventions to reduce human antimicrobial use: A systematic review and evidence map. **Plos Medicine**. 2019. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002819>. Acesso em: 08 dez. 2021

KATWYK *et al.* Ten Years of Inaction on Antimicrobial Resistance: An Environmental Scan of Policies in Canada from 2008 to 2018. **Healthc Policy**, 2020, p. 48-62. Disponível em: <https://www.longwoods.com/content/26224/healthcare-policy/ten-years-of-inaction-on-antimicrobial-resistance-an-environmental-scan-of-policies-in-canada-from> . Acesso em: 08 dez. 2021

KLIEMANN, B.S. *et al.* Socioeconomic Determinants of Antibiotic Consumption in the State of São Paulo, Brazil: The Effect of Restricting Over-The-Counter Sales. **Plos One**, 2016. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0167885>. Acesso em: 08 dez 2021

LAXMINARAYAN R. *et al.* Access to effective antimicrobials: a worldwide challenge. **The Lancet**, [s.l], v. 387, p. 167-175, 2015.

LEE, S. D.; LEE, SEUNG-JU; CHOE, HYUN-SOP. Community-Acquired Urinary Tract Infection by *Escherichia coli* in the Era of Antibiotic Resistance. **Biomed Res Int**, [s.l], 2018.

LOBATO, L.V.C.; GIOVANELLA, L. Sistemas de Saúde: origens, componentes e dinâmica. In: GIOVANELLA, L. et al (orgs). **Políticas e Sistemas de Saúde no Brasil**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2012.

LOPES JÚNIOR, Rogério. **Controle de Medicamentos Antimicrobianos no Brasil: Repercussões sobre Farmácias E Drogarias**. 2011. 127 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Sorocaba, [S. l.], 2011.

LOUREIRO, R. J. *et al* . O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Rev. Port. Sau. Pub.**, Lisboa, v. 34, n. 1, p.77-84, mar. 2016.

LUCCHESI, G. **Globalização e regulação sanitária: os rumos da vigilância sanitária no Brasil**. Brasília: Anvisa; 2008.

MARSHALL, D. A. *et al.* Impact of Antibiotic Administrative Restrictions on Trends in Antibiotic Resistance. **Can J Public Health**. 97(2): p. 126–131, 2006 Mar; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6975704/>. Acesso em: 08 dez. 2021.

MAURIZIO F. *et al.* Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**. Vol. 57. Ed.13, p. 2857-2876, 2017. Disponível em: <<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2015.1077192?journalCode=bfsn20>> Acesso em: 08 dez. 2021.

MATUS, C. **Política, planejamento e governo**. Brasília: IPEA, 1993, p. 194 a 195.

MENDES, K. D. S. *et al.* Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto Contexto- Enferm**, Florianópolis, v. 17, n.4, p. 758-764, 2008.

MINAYO, M.C.S. **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. São Paulo: Hucitec; 12 ed, 2010.

MORAES, L. C. S. DE. **Irregularidades Sanitárias nas Drogarias de Goiânia e Aplicação Com Pós-Graduação em Ensino na Saúde Avaliação de uma Ação Educativa**. 2014. 104 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Goiás, [S. l.], 2014.

MOURA M. L., *et al.* The Impact of Restricting Over-the-Counter Sales of Antimicrobial Drugs: Preliminary Analysis of National Data. **Medicine (Baltimore)**. Vol. 94, Setembro, 2015.

NAVES, J. O. S. *et al.* Automedicação: uma abordagem qualitativa de suas motivações. **Cienc. Saúde Coletiva**, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.org/article/ssm/content/raw/?resource_ssm_path=/media/assets/csc/v15s1/087.pdf> Acesso em: 25 de jan. 2022.

NOMA. NORWEGIAN MEDICINES AGENCY. Nossos objetivos e tarefas. 2018. Disponível em: < <https://legemiddelverket.no/english/about-us/our-goals-and-tasks> > Acesso em: 25 de jan. 2022.

NORGE. HELSE- OG OMSORGSDEPARTEMENTET. **Forskrift om smittevern i helse- og omsorgstjenesten**. Norge, 2005. Disponível em: <<https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2005-06-17-610>> Acesso em: 20 de ago. de 2021.

NORONHA, J. C.; GIOVANELLA, L.; CONNIL, E. M. Sistemas de Saúde da Alemanha, do Canadá e dos EUA: uma Visão Comparada. In: PAIM, Jairnilson Silva; ALMEIDA-FILHO, Naomar de. **Saúde coletiva: teoria e prática**. 1. ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2014. cap. 11, p. 151-172.

OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. **Denmark: Country Health Profile 2021**. State of Health in the EU. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels, 2021a.

OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. **Portugal: Country Health Profile 2021**. State of Health in the UE. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels, 2021b.

OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. **France: Country Health Profile 2021**. State of Health in the EU. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels, 2021c.

OECD/European Observatory on Health Systems and Policies. **Norway: Country Health Profile 2021**. State of Health in the EU. OECD Publishing, Paris/European Observatory on Health Systems and Policies, Brussels.

OLEJAZ, M.; *et al.* Denmark: Health system review. **Health Systems in Transition**, 2012.

OLIVEIRA, Luciane Cristina Feltrin de. **Acesso a medicamentos como direito em sistemas universais de saúde**. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2020.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The rational use of drugs**: report of the conference of experts. Nairobi 1985 Jul 25-29. Geneva: WHO; 1987.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **A crescente ameaça da resistência antimicrobiana – opções para ação**. 2012a.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **The Pursuit of Responsible Use of Medicines**: Sharing and Learning from Country Experiences. Geneva, 2012b.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Global Action Plan on Antimicrobial Resistance**. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/antimicrobial-resistance/en/>>. Acesso em: 11 jul. 2020.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **“One Health”**. 2017. Disponível em: <<https://www.who.int/fr/news-room/questions-and-answers/item/one-health>>. Acesso em: 10 jan. 2022.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Report on Surveillance of Antibiotic Consumption 2016 - 2018 Early implementation**. Geneva, 2018a.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Novo relatório da OMS revela diferenças no uso de antibióticos entre 65 países**. 2018b. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/12-11-2018-novo-relatorio-da-oms-revela-diferencas-no-uso-antibioticos-entre-65-paises>>. Acesso em: 16 jan. 2022.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **¿Qué son el Reglamento Sanitario Internacional y los Comités de Emergencias?** Geneva: World Health Organization, Dec. 2019. Disponível em: <<https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/what-are-the-international-health-regulations-and-emergency-committees>>. Acesso em: 02 jan. 2022.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Antimicrobial resistance (WHO Fact sheet)**. Geneva: World Health Organization; Out. 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 01 de maio de 2020.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **2020 Antibacterial agents in clinical and preclinical development: an overview and analysis**. Geneva: World Health Organization, 2021.

ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. ONU. **Declaração Universal dos Direitos Humanos**. ONU, 1948

PAGE, M.J; MCKENZIE, J.E; BOSSUYT, P.M; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T.C; MULROW, C.D., *et al.* The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, 2021. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>. Acesso em: 08 dez. 2021.

PANTELI D, *et al.* Pharmaceutical regulation in 15 European countries. **Health Syst Transit**, p. 1–118, 2016. Disponível em <https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/322444/HiT-pharmaceutical-regulation-15-European-countries.pdf>. Acesso em: 08 dez. 2021.

PARLAMENTO EUROPEO. **Eurobarometro Sondaggi d'opinione del Parlamento europeo**, 2007. Disponível em: <<https://www.europarl.europa.eu/at-your-service/it/be-heard/eurobarometer>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

PARLAMENTO EUROPEU. Espaço Econômico Europeu (EEE), Suíça e região setentrional. 2021. Disponível em: <<https://www.europarl.europa.eu/factsheets/pt/sheet/169/espaco-economico-europeu-eee-suica-e-regiao-setentrional>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

PAIM, J. S. Políticas de Saúde no Brasil. In: Rouquayrol, M.Z; Almeida-Filho, N. **Epidemiologia e saúde**. 6 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2003, p. 587-603.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 176/2006. **Diário da República Eletrônico**: Série I de 2006-08-30, Lisboa, Portugal, p. 6297 - 6383, 30 ago. 2006.

PORTUGAL. Ministérios da Economia, da Inovação e do Desenvolvimento e da Saúde. Portaria n.º 455-A/2010. **Diário da República Eletrônico**: 2º suplemento: série I de 2010-06-30, Lisboa, Portugal, p. 2434, 30 jun. 2010.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. Despacho n.º 15423/2013. **Diário da República Eletrônico**: Série II de 2013-11-26, Lisboa, Portugal, p. 34563 - 34565, 26 nov. 2013.

PORTUGAL. Ministério da Saúde. **Infeções e resistências aos antimicrobianos**: relatório anual do Programa Prioritário 2018. Lisboa, Portugal: Direção-Geral da Saúde, 2018.

PORTUGAL. Assembleia da República. Resolução da Assembleia da República n.º 120/2019. **Diário da República Eletrônico**: Série I de 2019-07-26, Lisboa, Portugal, p. 5, 26 jul. 2019.

POWELL, N. *et al.* Developing a local antimicrobial resistance action plan: the Cornwall One Health Antimicrobial Resistance Group. **J Antimicrob Chemother.** Set; 72(9): p. 2661–2665, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5890714/>. Acesso em: 08 dez 2021.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. **Antibiotic Guardian**, 2014. Disponível em: <<https://antibioticguardian.com/>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

REIS, D. V. **O Desenvolvimento das competências organizacionais da ANVISA e a Política de Medicamentos Genéricos**. Rio de Janeiro: 2011, 84f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública), Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

SABUNCU, E. *et al.* Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002–2007. **Plos Medicine**. 2009. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.100008>. Acesso em: 08 dez 2021.

SAMPAIO, P. da S. **Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos**: possibilidades e desafios. 2014. 117 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

SAUNES, I.S.; KARANIKOLOS, M.; SAGAN, A. Norway: Health System Review. **Health Systems in Transition**, 2020.

SILVA, A. C. P. DA; PEPE, V. L. E. Vigilância Sanitária: campo da promoção e proteção da saúde. In: GIOVANELLA, Lígia. **Políticas e Sistema de Saúde no Brasil**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2012, p. 709-738.

SILVA JÚNIOR, M. Recentes mudanças da infecção por *Clostridium difficile*. **Einstein**, 2012. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/eins/a/Gfq9fsT7LTfntj7JrfGPxWz/?format=pdf&lang=pt>> Acesso em: 03 mar. 2022.

SILVA, *et al.* Resistência a antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da saúde global. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 126, p. 607-623, jul-set, 2020.

SOARES, C. B. *et al.* Revisão integrativa: conceitos e métodos utilizados na enfermagem. **Rev. Esc. Enferm.** USP, São Paulo, v. 48, n. 2, p. 335-345, Apr. 2014.

SOUZA, C. Políticas públicas: uma revisão da literatura. **Sociologias**, Porto Alegre, n. 16, p. 20-45, dez. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-45222006000200003&lng=pt&nrm=iso>. Acesso em: 06 jun. 2020.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein**, São Paulo, v. 8, n. 1, p. 102-106, jan./mar. 2010.

SUÉCIA. Folkhalsomyndigheten. **Vad påverkar allmänläkare vid förskrivning av antibiotika?** Resultat från två beteendevetenskapliga studier. Stockholm, Sverige: Folkhalsomyndigheten, 2013.

SUÉCIA. Public Health Agency (Folkhalsomyndigheten). **Swedish work on containment of antibiotic resistance: tools, methods and experiences.** Stockholm, Sweden: Folkhalsomyndigheten, 2014.

SUÉCIA. Public Health Agency (Folkhalsomyndigheten). **Notification obligation under the Communicable Diseases Act for antibiotic-resistant bacteria.** Stockholm, Sweden: Folkhalsomyndigheten, 2016.

SUÉCIA. Socialdepartementet. Smittskyddslag (2004:168). **Sveriges Riksdag**: SFS n.º: 2004: 168, Stockholm, Sverige, SFS 2020: 430, 2020a.

SUÉCIA. Public Health Agency (Folkhalsomyndigheten). **National Antibiotic Forum.** Stockholm, Sweden: Folkhalsomyndigheten, 2020b.

SUÉCIA. Government offices of Sweden. Public Health Agency (Folkhalsomyndigheten). **Swedish strategy to combat antibiotic resistance: 2020–2023.** Stockholm, Sweden: Folkhalsomyndigheten, 2020c.

TANJA M.; PER-OLOF YSTERGREN. The correlation between regulatory conditions and antibiotic consumption within the WHO European Region. **Health Policy**. Vol. 120, p. 882-889, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168851016301762?via%3Dihub>> Acesso em: 08 dez. 2021

TAVEIRA, R. A. V. **Alinhamento entre a Regulação Sanitária e as Políticas Públicas de Medicamentos No Brasil.** 2013. 208 p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de Brasília, [S. l.], 2013.

TELLEZ, Y. S. *et al.* Impact of Over-the-Counter Restrictions on Antibiotic Consumption in Brazil and Mexico. **Plos one**, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075550>. Acesso em: 08 dez 2021.

UNEMO, M. *et al.* Challenges with gonorrhea in the era of multi-drug and extensively drug resistance - are we on the right track?. **Expert Rev Anti Infect Ther.** p. 653-656, 2014.

Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4520807/#> > Acesso: 26 de jun. 2020.

UNIÃO EUROPEIA. DIRECTIVA 2001/83/CE DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. **Que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano**. Bruxelas, 2001.

UNIÃO EUROPEIA. **Relatório da Comissão ao Conselho com base nos relatórios dos estados membros sobre a aplicação da recomendação do Conselho (2002/77 / CE) relativa à utilização prudente de agentes antimicrobianos na medicina humana**. Bruxelas, 2005.

UNIÃO EUROPEIA. **O que faz o Conselho da União Europeia?**. Bruxelas, 2022. Disponível em: <<https://www.consilium.europa.eu/pt/council-eu/>> Acesso em: 08 dez. 2021.

UNITED KINGDOM. **UK Five Year Antimicrobial Resistance Strategy 2013 to 2018**, 2013.

VAN BOECKEL T.P. *et al.* Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. **The Lancet Infectious Diseases**, 2014.

WANG, S. *et al.* Inventory of antibiotic stewardship programs in general practice in France and abroad. **Médecine et maladies infectieuses**, p.111–123, 2015. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X15000189?via%3Dihub>. Acesso em: 08 dez. 2021

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO medicines strategy countries at the core 2004-2007**. Geneva: WHO, 2004.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance**. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 10 jul. 2020.

WHOC. WHO COLLABORATING CENTRE FOR DRUG STATISTICS

METHODOLOGY. **Definition and general considerations**. Noruega, 2018. Disponível em: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/. Acesso em: 2 mar. 2020.

WERNLI D., *et al.* A Call for Action: The Application of the International Health Regulations to the Global Threat of Antimicrobial Resistance. **PLoS Med**, 2011. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001022> >. Acesso em: 08 dez 2021.

WOODFORD, E. M.; WILSON, K. A; MARRIOTT, J. F. Documentation of antibiotic prescribing controls in UK NHS hospitals. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, p. 650–652, 2004. Disponível em: <<https://academic.oup.com/jac/article/53/4/650/782474>>. Acesso em: 08 dez 2021.

ZIMERMAN, R. **Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana**. Brasília, DF: OPAS Brasil; 2010 [citado 12 ag 2018]. (Uso racional de medicamentos: temas selecionados; n. 3). Disponível em:<https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_docman&view=document&layout=default&alias=1315-uso-indiscriminado-antimicrobianos-e-resistenciamicrobiana-uso-racional-

medicamentos-temas-selecionados-n-3-5&category_slug=assistenciafarmaceutica-958&Itemid=965>. Acesso em: 01 de maio de 2020

Apêndice A - Instrumento para coleta de dados

Título	Periódico	Autores	País	Ano da publicação	Metodologia	Objetivo	Resultados	Considerações

Apêndice B - Instrumento para análise de dados

Unidades de análise					
Estudo	País	Política farmacêutica regulatória adotada relacionada ao uso de antimicrobianos	Ano em que a política foi implementada	Estratégias adotadas para implementação	Síntese

Apêndice C - Síntese dos artigos incluídos na RI

Autor/Ano	Objetivo	Método	Países abordados	Resultados
WANG <i>et al.</i> , 2015	Identificar medidas implementadas na França e no exterior para administração de antibióticos na prática geral.	Estudo qualitativo/exploratório onde foi realizado uma revisão da literatura nas bases Medline, Embase, The Cochrane Library e Google acadêmico. Além disso, foi enviado um questionário para os ministérios da saúde, universidades e principais autores sobre o tema dos países alvos do estudo a fim de identificar as ações implementadas.	Bélgica, Canadá, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Grécia, Irlanda, Itália, Luxemburgo, Holanda, Noruega, Portugal, Espanha, Suécia, Suíça, Reino Unido e EUA.	Na França foram implementados Planos Plurianuais, que são ações realizadas pelo Fundo Nacional de Seguro Saúde com alvo nos prescritores, como a divulgação de boletins informativos, criação de redes aconselhamento para prescrição, incentivo do uso de testes rápidos e implementação da venda unitária de antibióticos. No Canadá, foram aplicados <i>guidelines</i> para orientação dos pais, site para orientação de prescritores e pacientes, além de condições para o reembolso no caso de prescrição de quinolonas. No Reino Unido, foi implementado o site TARGET: tratado de antibióticos com responsabilidade, orientação e ferramentas de educação. Além do incentivo ao uso de testes rápidos e venda unitária dos antibióticos. Na Noruega, foi criado o Centro de Antibióticos para Medicina Primária (ASP) de competência nacional com o objetivo de promover o uso racional e limitado de antibióticos nos serviços de atenção primária à saúde, reduzindo assim o desenvolvimento de resistência aos antibióticos na Noruega. A Suécia construiu o STRAMA, programa sueco de estratégias conta a resistência microbiana, onde possui conselhos para pacientes relativos a infecções comuns na atenção primária. Na Dinamarca implementaram a amostragem e testes biológicos obrigatórios antes da prescrição de quinolonas e cefalosporinas. Além disso, políticas de reembolso para alguns antibióticos como cefuroxima ajudaram a

				conter o aumento de infecções por <i>Clostridium difficile</i>. Em Portugal foram implementados grupos de trabalho para o monitoramento das prescrições de forma geral. Esses grupos de trabalho podem intervir, alterando ou interrompendo o tratamento com antibióticos quando não for apropriado.
DYAR <i>et al.</i> , 2017	Explorar como os sistemas de saúde promovem o uso responsável de antibióticos, a partir de exemplos reais.	Foi feita uma revisão narrativa baseada na literatura existente e em documentos oficiais (de governos e agências). Também foi utilizada a ampla experiência do Grupo de Estudos da Sociedade Europeia de Microbiologia Clínica e Doenças Infecciosas (ESGAP).	França, Reino Unido e Suécia.	No Reino Unido é utilizado o <i>Antibiotic Guardian</i>, um compromisso público onde profissionais de saúde e membros do público são encorajados a assinar uma promessa simples sobre como eles farão melhor uso de antibióticos em um site dedicado e, em seguida, compartilhar a promessa nas mídias sociais. Na Suécia, desde de 1995 é usado o programa estratégico contra a resistência a antibióticos, o Strama,
KATWYK <i>et al.</i> , 2019.	Empreender um projeto sistemático de mapeamento de evidências para apoiar ações informadas sobre a resistência antimicrobiana no âmbito governamental, identificando, descrevendo e avaliando toda a gama de intervenções políticas governamentais implementadas com o objetivo de reduzir o uso humano de antimicrobianos.	Sete bancos de dados foram pesquisados desde o início até 28 de janeiro de 2019 (MEDLINE, CINAHL, EMBASE, PAIS Index, <i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> , <i>Web of Science</i> e PubMed). A pesquisa na web foi utilizada para identificar a literatura cinzenta, enquanto que o banco de dados ProQuest Dissertations & Theses, as dissertações.	Canadá, França, Itália, Brasil e Dinamarca	A maioria das políticas visava os profissionais de saúde ou os trabalhadores da saúde (44) e comunidade (13), enquanto as 12 políticas restantes visavam exclusivamente um público comunitário. No Canadá foram implementados programas de educação comunitária e diretrizes para o tratamento de gonorreia com fluoroquinolonas e uso de antibióticos no tratamento de rinosinusite bacteriana aguda. Além disso, foi implementada a restrição no reembolso das quinolonas. Na França também foram implementadas diretrizes e campanhas nacionais sobre o uso racional de antibióticos (Antibiotics Are Not Automatic). A Itália investiu em campanhas para diminuição das prescrições. No Brasil, foi implementada uma política regulatória onde proíbe a venda de antibiótico sem receita. A

				Dinamarca explorou o uso de penalidades de reembolso direcionadas aos pacientes.
BIRGAND <i>et al.</i> , 2018	Examinar alguns conceitos teóricos fundamentais extraídos das literaturas de políticas públicas e de saúde para auxiliar na exploração de abordagens de governança subjacentes à prevenção da Resistência Microbiana (emergência e disseminação) na saúde humana em três países europeus.	Uma análise documental para este artigo foi conduzida por quatro pesquisadores seguidos de informações de especialistas da resistência antimicrobiana para conhecimento dos contextos internacional e nacional. Para cada país, foi realizada uma revisão documental de regulamentos/políticas/diretrizes e cobertura da mídia dos últimos 15 anos, utilizando-se dados de arquivados de pesquisas anteriores. No total, 79 fontes secundárias foram acessadas.	França, Inglaterra e Alemanha.	Na Inglaterra, as políticas públicas são construídas com base em metas nacionais para prevenção da resistência antimicrobiana e são definidas pelo Departamento de Saúde com uma estratégia de 5 anos. O desempenho é monitorado desde 2001 com vigilância a <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA). Em 2013 foi iniciada uma "abordagem de tolerância zero" ao MRSA, com revisão pós-infecção obrigatória para cada caso MRSA. A trajetória, portanto, tem sido de aumento dos controles regulatórios. As penalidades financeiras para os casos de MRSA foram introduzidas em 2014. Na França, as prioridades são definidas a nível nacional pelo Ministério da Saúde através de uma comissão de especialistas. A política é nacionalmente impulsionada pelo sistema de saúde pública francês e coordenado localmente pelas autoridades regionais. Em 2015, uma força-tarefa nacional produziu um relatório para o MS dando um cronograma detalhado para reduzir a mortalidade devido à resistência antimicrobiana e ao consumo de antibióticos. Este relatório levou à criação de um comitê intragovernamental dedicado ao enfrentamento da RM (entre os ministérios da saúde/finanças/agricultura/meio ambiente). O recente programa nacional detalha metas específicas para a prevenção da RM em níveis nacional e local, orientadas para a atenção primária e o envolvimento do paciente.

TELLEZ <i>et al.</i> ,2013.	Avaliar o impacto das restrições ao consumo de antibióticos introduzidas em 2010 no México e no Brasil e comparar o efeito das medidas nesses dois países.	A análise foi realizada em duas etapas: primeiro, para quantidade total de consumo de antibiótico e em seguida subgrupos terapêuticos. Primeiramente, foi realizada uma análise descritiva calculando o consumo médio no período anterior (2007) e posterior (2012) à intervenção, tomando o consumo dos trimestres correspondentes ao inverno para ambos os países.	Brasil e México	Entre janeiro de 2007 e junho de 2012, o uso total de antibióticos aumentou no Brasil (de 5,7 para 8,5 DDD/TID, + 49,3%) e diminuiu no México (10,5 a 7,5 DDD/ TID, -29,2%) no setor privado. Em cada ano, observou-se que o Brasil teve o maior consumo durante o segundo e terceiro trimestre, enquanto o México teve o maior consumo entre o quarto e o primeiro trimestre. Para ambos os países, isso corresponde às suas respectivas estações de inverno. Não foram encontradas campanhas nacionais provendo o uso adequado de antibióticos, no período da implantação das restrições em ambos países
JACOBS <i>et al.</i> , 2019.	Identificar estudos conduzidos em Países de Baixa e Média Renda (LMICs), que descrevam como se dá o cumprimento da legislação e regulamentos existentes que proíbem a venda de antibióticos OTC.	Foi realizada uma busca sistemática na literatura por intervenções que apoiam a aplicação da lei de proibição de vendas de antibióticos sem receita, em agosto de 2018. As bases de dados escolhidas foram PubMed e Embase. Os estudos elegíveis tinham que relatar o impacto de intervenções únicas ou múltiplas que apoiam a aplicação das leis que proíbem a venda de antibióticos sem receita.	Brasil	Foram encontrados 15 estudos que preencheram os critérios de inclusão e, destes, 5 estudos tratam do Brasil (um dos países, objeto deste estudo). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) implementou uma política que prevê a proibição da venda sem prescrição de todos os antibióticos sistêmicos em 2010. Foram anunciadas inspeções regulares nas farmácias para verificar o cumprimento da nova política. O efeito da aplicação em 2010 foi medido em cinco estudos diferentes, que relataram uma diminuição no total de vendas de antibióticos, baseada em dados privados comerciais de vendas do IMS Health e dados de vendas reportados por 3000 farmácias no setor privado.
ARDAL <i>et al.</i> ,2017	Examinar a transição da autorização de comercialização de novos antibióticos na Noruega.	Foram analisados novos antibióticos que receberam autorização de comercialização na Noruega entre 2005 e 2015. As informações foram obtidas no banco de dados de medicamentos da Agência Norueguesa de Medicamentos (Norwegian	Noruega	A autorização da introdução de um medicamento no mercado permite que o mesmo seja vendido em farmácias comunitárias ou hospitalares, mas não significa necessariamente que seu custo será reembolsado pelo plano de saúde

		Prescription Database), no banco de dados de estatísticas de atacado de medicamentos da Noruega, em consulta a comunidade norueguesa e nas diretrizes de antibióticos. Para compreender os processos envolvidos e o contexto da autorização de comercialização e da utilização de novos antibióticos, entrevistaram-se representantes, incluindo médicos e farmacêuticos da Agência Norueguesa de Medicamentos, do Centro Norueguês de Antibióticos para Cuidados Primários e do Centro de Competência Norueguês para o Uso de Antibióticos.		nacional norueguês ou que será usado ou comprado por instituições de saúde. Nove novos antibióticos receberam autorização de comercialização na Noruega entre 2005 e 2015. Esses antibióticos raramente foram utilizados, já que não possuíam superioridade terapêutica em relação aos compostos existentes, e devido a essa baixa utilização ocorre a diminuição do risco da resistência.
MUELLER; ÖSTERGREN/ 2016.	Analisar a correlação entre as condições regulatórias e o consumo de antibióticos em diversos países da Região Europeia, usando uma abordagem exploratória e transversal.	Os dados de consumo de antibióticos foram extraídos da Rede Europeia de Vigilância do Consumo de Antibióticos (ESAC-net), da OMS e dos países não membros da UE, no ano de 2011. Os dados relacionados às condições regulatórias foram coletados através de questionário voluntário, enviado pelo Escritório Regional da OMS para os ministérios de cada país da Europa em 2011.	Região Europeia	Foi encontrado que existe uma correlação que indica que quanto maior o nível de regulação menor é o consumo de antibióticos. A existência de treinamentos para farmacêuticos sobre o uso racional de medicamentos e restrição de prescrição e distribuição de antibióticos estão relacionados com um menor consumo, enquanto que a possibilidade de comprar antibióticos sem receita, aumenta a utilização de antibióticos. A Noruega por ter uma regulamentação mais rígida tem níveis mais baixos de consumo de antibióticos.
SABUNCU <i>et al.</i> ,2009.	Avaliar a eficácia das campanhas, "Keep Antibiotics Working" e "Les antibiotiques c'est pas automatique", analisando a evolução do uso ambulatorial de antibióticos na França de 2000 a 2007, para cada classe terapêutica, bem como por padrões geográficos e de faixa etária. Realizar uma análise de série temporal e contabilizar variações semelhantes à síndrome da gripe (FLS)	A análise da eficácia da campanha foi realizada com base no número bruto de prescrições e incidência de síndrome respiratória ao longo do tempo, em geral, e por região, classe de antibiótico e faixa etária. O período temporal foi de 2000-2002, anterior a 1º campanha, e 2002 a 2007, período pós campanha.	França	Entre julho de 2000 e março de 2007, um total de 453.407.458 prescrições individuais de antibióticos foram reembolsadas pelo NHI. As prescrições de antibióticos e da incidência da síndrome respiratória flutuaram sazonalmente, com maiores taxas de incidência durante os meses de inverno. O número de prescrições de antibióticos variou entre 585.524 (semana 33 de 2006) e 2.196.942 (semana 3 de 2002). O número médio de prescrições

				por 100 habitantes para a população geral foi de 72,4 para os invernos de 2000-2001 e 2001-2002; esse número diminuiu gradualmente para 56,6 durante a temporada 2006-2007. Penicilinas, cefalosporinas e macrolídeos foram as três classes de antibióticos mais utilizadas na linha de base, com 27,0, 16,3 e 16,4 prescrições por 100 habitantes; seu uso também diminuiu mais (mudanças de -25,3%, -24,6% e -30,1%, respectivamente) entre todas as classes de antibióticos.
ENNE, 2010	Realizar uma análise retrospectiva do efeito da restrição nacional de prescrição de Trimetoprim/Sulfametaxazol no Reino Unido.	Análise retrospectiva do efeito da restrição nacional de prescrição de Trimetoprim/Sulfametaxazol em 1995.	Reino Unido	Essa restrição ocorreu devido aos efeitos colaterais percebidos da sulfonamida. Houve uma redução de 97% no uso de todos os antimicrobianos contendo a sulfonamida, porém não foi observado alteração nas taxas de resistência à sulfonamida entre E. coli. A prevalência de resistência a sulfonamida aumentou ligeiramente, sendo 39,7% antes da restrição em 1991, 46% em 1999 e 45,5% em 2004, embora o aumento não tenha sido estatisticamente significativo.
MARSHALL et al., 2006	Analisar o impacto das mudanças na política de uso limitado (LU) nas taxas de resistência a antibióticos em Ontário, com foco em patógenos adquiridos na comunidade.	A política de Uso Limitado (LU), foi avaliada antes e depois de sua implementação através da taxa de resistência microbiana. Dados da resistência a antibióticos foram obtidos do Canadian Bacterial Surveillance Network (CBSN) e o Grupo Ontário A Streptococcal Study (OGASS), entre 1º de janeiro de 1998 e 30 de junho de 2002.	Canadá	As taxas de resistência para <i>S. pneumoniae</i> foram de 10-12% para penicilina, eritromicina e sulfametoxazol trimetoprim (TMP / SMX) e menos de 3% para amoxicilina e todos os três FQs testados. Houve uma tendência de aumento nas taxas de resistência de <i>S. pneumoniae</i> à amoxicilina e levofloxacina ao longo do período de estudo. A resistência aos antibióticos de <i>S. pneumoniae</i> à ciprofloxacina indicou uma tendência decrescente, durante o período de estudo com um aumento no nível de resistência aos antibióticos no momento da implementação da política LU. Nenhuma outra indicação

				de qualquer diminuição estatisticamente significativa nas taxas de resistência associadas à política LU foi encontrada.
WOODFORD <i>et al.</i> ,2004	O objetivo deste estudo foi identificar a prevalência e a natureza da documentação atualmente utilizada nos hospitais do NHS do Reino Unido para o controle de prescrição de antibióticos.	Um questionário postal de autopreenchimento foi projetado para identificar problemas gerais de prescrição de antibióticos. O questionário foi enviado para 465 hospitais do NHS do Reino Unido em 2001/2002. As seguintes definições foram utilizadas no questionário - formulação: uma lista limitada de medicamentos disponíveis para prescrição (não inclui orientação para uso); política: uma declaração geral da estratégia hospitalar; diretrizes: um documento que ofereça orientação sobre qual medicamento deve ser prescrito para uma condição clínica específica.	Reino Unido	Foram 253 questionários preenchidos na íntegra. Destes, 168 hospitais entrevistados tinham uma formulação de antibióticos, 107 tinham uma política de prescrição de antibióticos e 216 tinham diretrizes sobre o uso de antibióticos. A posse geral de documentos de controle de prescrição de antibióticos pelos hospitais do NHS foi considerada bastante encorajadora, com 93% (n = 235) tendo pelo menos um tipo de documento. Mais de um terço das formulações de antibióticos (44%, n = 156), políticas (45%, n = 96) e diretrizes (35%, n = 207) estavam disponíveis em formulário eletrônico. Os sistemas de prescrição assistidos por computador estão a uma etapa da prescrição eletrônica que o NHS propôs que deve estar operacional em todos os hospitais do NHS até 2004. Na maioria dos hospitais, o Comitê de Drogas e Terapêutica (DTC) esteve envolvido na aprovação do documento.
KLIEMANN <i>et al.</i> ,2016	Estimar o impacto da proibição de vendas de OTC no consumo de antibióticos de farmácia no Estado de São Paulo (SSP). Identificar regiões com maiores níveis de consumo de antibióticos de farmácia, tanto antes quanto após a implementação da política. Identificar determinantes de níveis mais elevados de consumo de antibióticos de farmácia e do efeito político.	Este estudo foca apenas em vendas de antibióticos para farmácias privadas, entre 2008 e 2012. Foi realizada uma análise de série temporal interrompida para calcular as tendências de consumo antes e depois da aplicação da lei, estimando mudanças na inclinação e no nível de consumo após ela. Uma tendência linear foi montada utilizando os valores de consumo de 2008 a 2010 para estimar os níveis de consumo que teriam ocorrido em 2011 e 2012 no cenário contrafactual de nenhuma política ter ocorrido em 2010. Esses valores "previstos" foram comparados com os valores reais	Brasil	O consumo antes da política teve tendência de aumento. O consumo anual de antibióticos passou de 8,44 DID em 2008 para 8,76 DID em 2009; e atingiu 9,95 DID em 2010, ano em que a lei foi aplicada. Caiu para 8,58 DID em 2011 e para 8,06 DID em 2012. Ao extrapolar a tendência de 2008-2010, o consumo estimado teria sido de 10,56 DID em 2011 e 11,31 feito em 2012 na ausência da lei. Assim, o efeito da política foi a redução do consumo de 23,91%. Para a grande maioria dos municípios (86%), o consumo observado foi menor do que o previsto sem a lei.

		observados para 2011 e 2012 para avaliar o efeito da política em toda a SSP.		Houve fortes evidências estatísticas ($p<0,001$) a favor dos seguintes preditores de maior consumo de antibióticos na SSP: IDH, percentual de população com ensino superior, densidade de estabelecimentos privados de saúde, percentual da população urbana, menores níveis de analfabetismo, expectativa de vida, percentual de mulheres na população, menor percentual de população entre 5 e 15 anos, maior coeficiente de Gini (ou seja, desigualdade de renda), menor densidade dos estabelecimentos de saúde do SUS, menor percentual de população com menos de 5 anos e maior densidade populacional. O maior consumo também foi estatisticamente associado, com $p<0,05$, a uma população maior, a um PIB per capita maior, e se o município pertencia ou não à região metropolitana de São Paulo (o consumo é maior dentro da região metropolitana).
AMADEO <i>et al.</i> , 2011	O objetivo deste estudo foi identificar relações entre medidas específicas da política de antibióticos e consumo de antibióticos	Os dados foram extraídos do questionário da política de antibióticos de 2007, coletado pelo Ministério da Saúde. Foram coletados dados de 977 hospitais de cuidados agudos (84%). Os dados sobre a política de antibióticos foram coletados por meio de um questionário baseado nas recomendações de uso prudente, elaboradas pela Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) e uma circular ministerial. O questionário concentrou-se em nove medidas. Em relação aos dados sobre o consumo as farmácias foram solicitadas a informar o número total de cada formulação de cada antibiótico dispensado, e esse número foi automaticamente convertido em	França	Os hospitais tiveram uma pontuação média de ICATB (Índice Composto de uso de bons AnTiBiotiques) de 13,8 dos 20 pontos. As medidas mais comuns, implementadas em pelo menos 80% dos hospitais, foram a presença de um comitê de antibióticos com reuniões anuais, a presença de orientadores de antibióticos e o uso de diretrizes locais para profilaxia antibiótica. As medidas menos comuns, relatadas em menos de 50% dos hospitais, foram a formação de novos prescritores, medidas relativas a uma ligação informatizada entre a farmácia, laboratório e enfermarias e apoio à tecnologia da informação para prescrição. O escore de recursos permaneceu significativamente associado ao consumo

		peso (gramas), e dividido pela DDD atribuída pela OMS.		geral de antibióticos, quanto maior, menos o consumo de antibióticos. Duas variáveis permaneceram significativamente associadas ao consumo geral de antibióticos: suporte à tecnologia da informação e a existência de uma lista de antibióticos disponíveis. O consumo global de antibióticos foi menor nos hospitais com suporte à tecnologia da informação nos hospitais com uma lista de antibióticos disponíveis em comparação com os hospitais que não implementaram essa medida.
JOHNSON <i>et al.</i> ,2017	Demonstrar os objetivos e a importância do Fingertips no Reino Unido.		Reino Unido	Baseado na Estratégia de Resistência Antimicrobiana de 5 anos do Reino Unido, publicada em 2013, onde lista 7 áreas-chave para ação, uma das quais se trata no melhor acesso e uso de dados de vigilância, foi criado o Fingertips, ferramenta web de acesso público que disponibiliza dados sobre resistência antimicrobiana, prescrição de antibióticos, infecções associadas à saúde, prevenção e controle de infecções e administração de antibióticos. Os dados em cada domínio são divididos geograficamente. O fornecimento de dados relativos aos indicadores locais da resistência antimicrobiana via Fingertips será uma ferramenta valiosa para facilitar o desenvolvimento, implementação e monitoramento de planos de ação locais. Para apoiar a estratégia nacional de resistência antimicrobiana, a NHS England introduziu os quadros de pagamento Quality Premiums (2015/16) e CQUIN (2016/17) para reduzir a prescrição total e de amplo espectro na atenção primária e secundária.

POWELL <i>et al.</i>, 2017	Descrever a inauguração do Cornwall Antimicrobial Resistance Group (CARG)	Foram revisados os objetivos estabelecidos na estratégia resistência antimicrobiana de cinco anos, identificaram prioridades locais e fluxos de trabalho existentes dentro da Cornwall e concluíram uma análise de lacunas. O plano de trabalho anual foi desenvolvido a partir da análise de lacunas e forneceu uma base para uma melhor coordenação da atividade antimicrobiana da One Health (AMS) em Cornwall.	Reino Unido	Representantes da CARG aumentaram a conscientização pública sobre resistência antimicrobiana através de rádios locais, noticiários e através de outros projetos de engajamento público. Folhetos, cartazes e adesivos foram desenvolvidos localmente com as principais mensagens sobre resistência antimicrobiana e distribuídos amplamente para práticas dos clínicos gerais (GPs) hospitais comunitários, centros infantis e farmácias comunitárias. Educação sobre o uso racional de antimicrobianos nas escolas, através de um site educativo chamado e-Bug. As escolas locais entraram em uma competição de "projetar um bug" e "projetar um pôster" promovendo o uso prudente de antibióticos antes do dia anual do Healthy Schools Awards, com o vencedor sendo presenteado com um e-Bug de brinquedo. Promoção de conferências, treinamentos, reuniões, campanhas sobre a conscientização do uso de antibióticos direcionados para todos os profissionais, todos os níveis de assistência e universidades locais da área da saúde. Implementação do kit de ferramentas TARGET (Tratar Antibióticos com Responsabilidade, Orientação, Educação, Ferramentas. O kit de ferramentas ajuda a influenciar as atitudes pessoais dos prescritores e pacientes, normas sociais e barreiras percebidas para a prescrição de antibióticos ideal). Revisão regular dos dados de consumo de antibióticos na atenção primária e secundária. Realização de testes PCR em farmácias comunitárias para auxiliar no diagnóstico de infecções do trato respiratório bacteriano (teste piloto).
-----------------------------------	--	---	--------------------	---

ZILINSKAA <i>et al.</i>, 2019	Analisar a percepção subjetiva dos cidadãos sobre o uso seguro de antibióticos nos países da União Europeia, no contexto de diferentes políticas de antibióticos.	A percepção de segurança dos cidadãos europeus foi medida através de dados agregados sobre os níveis de uso público e conhecimento sobre antibióticos, através do eurobarômetro de resistência antimicrobiana dos 28 países da EU, publicados em fevereiro de 2016. Foram escolhidos 5 variáveis: 1 - Percentual de indivíduos que obtiveram o último curso de antibióticos de um médico; 2 - Percentual de indivíduos que responderam corretamente sobre características e uso de antibióticos; 3 - Percentual de indivíduos que acham que devem parar de tomar antibióticos quando tomaram todos os antibióticos conforme indicado; 4 - Percentual de indivíduos que mudaram de opinião sobre o uso de antibióticos após as informações recebidas sobre o uso racional de antibióticos; 5 - Percentual de indivíduos que sabem que o uso de antibióticos para estimular o crescimento de animais de fazenda é proibido dentro da UE. Foi realizada comparação de fatores entre quatro grupos de países constituídos de acordo com as políticas implementadas com base na recomendação do Conselho de 2001 e no Plano de Ação de 2011.	França, Reino Unido, Dinamarca, Portugal, Suécia, Espanha e Itália.	Este estudo mostrou que os países que implementaram políticas mais abrangentes, compreendendo várias atividades em todas as áreas abrangidas pela recomendação do conselho, apresentaram uma percepção sobre uso racional de antibióticos o que os países que implementaram políticas menos abrangentes. Cidadãos dos Países Baixos, Finlândia, Suécia, Luxemburgo e Dinamarca tiveram a percepção subjetiva dos cidadãos (PSAU) mais alto subjetivo, enquanto indivíduos de Chipre, Romênia, Bulgária e Grécia apresentaram o psau subjetivo mais baixo. De acordo com os dados mais recentes sobre o consumo de antibióticos, Holanda, Suécia, Dinamarca e Finlândia são os países onde o consumo de antibióticos para uso sistêmico é um dos mais baixos. Pelo contrário, cidadãos de Chipre, Romênia e Grécia tomam a maior quantidade de antibióticos para uso sistêmico. Os resultados do nosso estudo mostram impacto positivo da política na PSAU. O fator criado no desenvolvimento da tecnologia da informação e comunicação (TIC), do Produto Interno Bruto (PIB) e dos gastos com saúde teve impacto positivo na percepção subjetiva do uso seguro de antibióticos.
COSTA <i>et al.</i>, 2019	Comparar a ocorrência de resistência microbiana em ambiente hospitalar antes e após a implementação da medida restritiva da Anvisa para comercialização de antibióticos no Brasil.	Estudo de coorte histórica de registros de prontuários de pacientes adultos admitidos para internação no Hospital Risoleta Tolentino Neves. Realizado no período de maio de 2010 (fase I) a julho de 2011 (fase II). O desfecho de interesse foi infecção ou colonização hospitalar por microrganismo resistente a ATM, evidenciada por resultados positivos de cultura in vitro de microrganismos e resultado do teste de	Brasil	Aproximadamente 1.109 (62%) isolados na Fase I apresentaram resistência, enquanto na Fase II identificou-se resistência em 381 (34%) isolados. A densidade de incidência de infecção hospitalar por microrganismo resistente (em número de casos por internação/dia) foi significativamente maior na Fase I (sete por 1.000 pessoas-tempo: IC95% 0,006–0,008) em comparação à

		sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma in vitro), interpretado como “resistente” em pacientes com duração de internação superior a 72 horas.		Fase II (quatro por 1.000 pessoas-tempo: IC95% 0,003–0,005).
FERRI <i>et al.</i> , 2017	Apresentar uma ampla visão geral da epidemiologia da resistência antimicrobiana, com foco na ligação entre animais produtores de alimentos e humanos e no quadro legal e políticas atualmente implementadas a nível da UE e globalmente		Europa	A Comissão Europeia, estimulada pelo Parlamento Europeu, lançou em 2011 um plano de ação de 5 anos contra a resistência antimicrobiana, que cobre 7 áreas e define 12 ações chaves, ambas no campo humano e veterinário. Para aumentar a conscientização das partes interessadas em relação ao uso prudente de antibióticos e as consequências para saúde pública da RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA, as instituições europeias organizam uma conferência sobre resistência aos antibióticos em novembro de cada ano em Bruxelas, denominado “Dia Europeu da Conscientização Antibiótica” (EAAD). O EAAD, que é coordenado pelo ECDC, é uma plataforma para campanhas nacionais preexistentes e planeja planos sobre o uso prudente de antibióticos e para apoiar Estados-Membros, disponibilizando materiais sobre resistência antimicrobiana que contêm mensagens-chave direcionadas ao público geral e prescritores. Além disso, o Eurobarómetro comunitário sobre RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA monitora e fornece informações valiosas sobre o consumo de antibióticos em diferentes países.
FOUCAULT e BROUQUI, 2007	Avaliar as políticas de controle de resistência antimicrobiana descritas na literatura entre os anos 1966 e 2006.	Foram revisados estudos na área de políticas para controle da resistência antimicrobiana, publicados entre 1966 e 2006, usando o banco de dados PUBMED. Foram selecionados apenas artigos na língua inglesa, resultando em 770. Destes apenas revisões, ensaios clínicos, meta-análises e	Europa	Na Europa existe o Grupo de Estudos da Vigilância a Resistência Antimicrobiana (Study Group for Antimicrobial Resistance Surveillance - ESGARS) é uma estratégia que visa promover a conscientização e facilitar a detecção precoce da resistência antimicrobiana emergente. Outro sistema

		diretrizes foram analisadas posteriormente. Ao final 115 artigos foram selecionados com base no fator de impacto do periódico e metodologia.		de vigilância, o Sistema Europeu de Vigilância de Resistência Antimicrobiana (EARSS) que coleta dados sobre a resistência antimicrobiana comparáveis, representativos e precisos. A Europa também conta com o Grupo de Estudo Europeu sobre Políticas de Antibióticos (The European Study Group on Antibiotic Policies - ESGAP) que promovem o uso racional dos antimicrobianos, a oferta de treinamento para o uso adequado de antimicrobianos, a facilitação da coleta e o estabelecimento da comparabilidade de dados de prescrição de antibióticos na Europa, e a provisão de ferramentas para permitir a implementação e monitoramento de políticas de prescrição. Em relação a implementação de diretrizes de prescrição, no Reino Unido, diretrizes nacionais foram estabelecidas para prescrever trimetoprima em vez de trimetoprima / sulfametoxazol, levando a uma redução de 97% no consumo de sulfonamida; no entanto, em no mesmo período, a prevalência de resistência às sulfonamidas em <i>Escherichia coli</i> aumentou de 39,7% para 46%.
KATWYK <i>et al.</i>, 2020	Identificar e catalogar as recentes intervenções políticas canadenses sobre RAM e entender melhor essas políticas e avaliar criticamente se o Canadá tomou medidas eficazes contra essa ameaça.	Pesquisamos especialistas canadenses em saúde para identificar políticas para lidar com a resistência antimicrobiana (RAM) no Canadá entre 2008 e 2018. Os entrevistados identificaram intervenções políticas de RAM implementadas no Canadá durante os 10 anos anteriores. Políticas adicionais foram identificadas por meio de buscas sistemáticas em sete bancos de dados eletrônicos e uma revisão de documentos governamentais.	Canadá	As intervenções encontradas podem ser divididas em: comunicação, legislação, prestação de serviços, regulação, intervenções fiscais, diretrizes e ambientais e de planejamento social. As intervenções mais identificadas (n = 29) foram intervenções de comunicação. Outras intervenções identificadas foram diretrizes (n = 9), regulamentos (n = 7), prestação de serviços (n = 5) e medidas fiscais (n = 2). Não foi encontrada nenhuma legislação com foco na resistência antimicrobiana.