

## Uso de antibacterianos em gestantes antes e após regulamentação no Brasil: coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, de 2004 e 2015

Use of anti-bacterial agents in pregnant women before and after regulation in Brazil: Pelotas (Brazil) birth cohorts of 2004 and 2015

Uso de antibacterianos en gestantes antes y después de la regulación en Brasil: cohortes de nacimientos de Pelotas, Río Grande do Sul, del 2004 y del 2015

Fernando Silva Guimarães <sup>1</sup>  
Bianca Oliveira Cata-Preta <sup>1</sup>  
Aluísio J. D. Barros <sup>1</sup>  
Alicia Matijasevich <sup>2</sup>  
Iná S. Santos <sup>1</sup>  
Mariângela Freitas Silveira <sup>1</sup>  
Marysabel Pinto Telis Silveira <sup>3</sup>  
Andréa Dâmaso Bertoldi <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311XPT168021

### Resumo

A utilização indiscriminada de antibacterianos no período gestacional pode aumentar a resistência antimicrobiana e colocar em risco a saúde da gestante e da criança. Atualmente, está em vigência no Brasil a Resolução da Diretoria Colegiada nº 20/2011, que controla a prescrição e fornecimento de antibacterianos. O objetivo deste estudo foi comparar o uso de antibacterianos pelas gestantes participantes das coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, de 2004 e 2015, considerando a regulamentação implementada entre as duas coortes. Foram utilizados dados coletados no período perinatal dos dois estudos. O desfecho principal foi o uso de antibacterianos na gestação. As prevalências de uso foram descritas a partir de variáveis independentes e diferenças em pontos percentuais (p.p.) entre as duas coortes. A prevalência do uso de antibacterianos foi de 41,9% (IC95%: 40,4; 43,3) em 2004 e 39,2% (IC95%: 37,7; 40,6) em 2015. Considerando-se as gestantes que relataram ter infecção durante a gestação, observou-se maior redução de uso em 2015, quando comparado a 2004, nas gestantes mais pobres (-15,4p.p., IC95%: 9,59; 21,20) e naquelas que foram a menos consultas (-17,1p.p., IC95%: 2,81; 31,36). Houve redução na proporção de antibacterianos usados, considerando o total de medicamentos de 20,6% (IC95%: 19,9; 21,4) em 2004 para 12,6% (IC95%: 12,1; 13,1) em 2015. As reduções encontradas, tanto nas prevalências de uso quanto na proporção dos antibacterianos sobre o total de medicamentos utilizados, podem ser reflexo da política de regulamentação implementada em 2011.

Antibacterianos; Gravidez; Prevalência; Farmacorresistência Bacteriana; Política Pública

### Correspondência

F. S. Guimarães  
Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas.  
Rua Marechal Deodoro 1160, 3º piso, Pelotas, RS  
96020-220, Brasil.  
guimaraes\_fs@outlook.com

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.

<sup>2</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Pós-graduação Multicêntrico em Ciências Fisiológicas, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brasil.



## Introdução

O uso indiscriminado ou pouco criterioso de antibacterianos é considerado o principal vetor para o desenvolvimento dos mecanismos de resistência em micro-organismos <sup>1</sup>. A resistência antimicrobiana está, atualmente, entre as 10 maiores ameaças para a saúde global, lista elencada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2019 <sup>2</sup>, sendo que o consumo mundial de antibacterianos aumentou 65% entre 2000 e 2015 <sup>3</sup>. Em países de baixa e média renda esse consumo aumentou 114% no mesmo período <sup>3</sup>. De acordo com a OMS, em 2016, o uso de antibacterianos, por doses diárias definidas (DDD) na região das Américas, variou de 10,3 DDD por 1.000 habitantes/dia no Peru a 22,8 DDD por 1.000 habitantes/dia no Brasil, país em que ocorreu a maior taxa <sup>1</sup>.

Sendo a região das Américas caracterizada, historicamente, por ter um controle precário em relação às políticas de utilização de antibacterianos <sup>4</sup>, o Brasil implementou sua medida de controle do uso desses medicamentos no ano de 2010, em consonância com as recomendações da OMS <sup>1</sup>. Atualmente em nosso país, está em vigência a *Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 20/2011* <sup>5</sup>, para o controle da prescrição e dispensação de antibacterianos. A partir dessa resolução, as farmácias e drogarias privadas, assim como as unidades públicas de dispensação municipais, estaduais e federais que disponibilizam medicamentos por meio de ressarcimento, devem dispensar os medicamentos antibacterianos mediante retenção de receita e escrituração, para possibilitar monitoramento sanitário e farmacoepidemiológico de seu consumo <sup>5</sup>.

Essa RDC também ressalta a promoção do uso racional de medicamentos em farmácias privadas, em que existem maiores dificuldades no controle da utilização de antibacterianos, quando comparadas à área pública e hospitalar <sup>4</sup>. Embora a *RDC nº 20/2011* seja reconhecida por farmacêuticos e profissionais ligados à saúde pública como medida de vigilância sanitária imprescindível para aprimorar a qualidade da assistência à população <sup>4</sup>, persiste a preocupação com a resistência antimicrobiana em grupos específicos, como, por exemplo, mulheres em período gestacional <sup>6,7</sup>.

No período gestacional, além dos riscos relacionados ao desencadeamento da resistência antimicrobiana, a utilização indiscriminada de antibacterianos pode trazer riscos para a saúde da gestante e da criança, com possíveis efeitos a longo prazo <sup>6</sup>. Pelo menos 11 tipos de antibacterianos de amplo espectro, como penicilinas e sulfonamidas, têm potencial de atravessar a barreira placentária <sup>8</sup>, o que pode resultar em alterações epigenéticas <sup>9</sup> e retardo no crescimento fetal <sup>10</sup>. Os efeitos adversos em gestantes dependem do trimestre de uso e da classe farmacológica utilizada, devendo ser realizada uma avaliação de risco-benefício antes de sua prescrição <sup>11</sup>. Possíveis efeitos no microbioma materno podem surgir, alterando a composição dos micro-organismos da placenta e líquido amniótico <sup>6</sup>. Estima-se que 30% das prescrições de antibacterianos realizadas no período da gestação possam ser desnecessárias <sup>12</sup>.

Diante desse contexto, o objetivo do presente estudo foi comparar o uso de antibacterianos pelas gestantes participantes das coortes de nascimentos de 2004 e 2015 na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, tendo como hipótese a redução na sua prevalência após implementação da *RDC nº 20/2011*.

## Métodos

Os dados do presente estudo são originados dos acompanhamentos realizados no período perinatal em duas coortes de nascimentos na cidade de Pelotas. Os estudos incluem gestantes que tiveram ao menos um nascido vivo nos anos de 2004 e 2015, cujos partos foram realizados nas maternidades da cidade de Pelotas e que residiam na zona urbana do município. Todas as mães foram entrevistadas nas maternidades, logo após o parto, no período entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2004 <sup>13</sup> e 2015 <sup>14</sup>, por meio de questionários padronizados, sendo coletadas informações sobre saúde e comportamentos maternos. Embora a coorte de 2004 tenha iniciado no nascimento (período perinatal) e a coorte de 2015 durante o período pré-natal, para este artigo, foram utilizadas apenas as informações coletadas no período perinatal de ambas as coortes. É importante ressaltar que a estratégia de recrutamento no perinatal foi idêntica, para manter a consistência entre as duas coortes. Maiores detalhes metodológicos sobre ambos os estudos podem ser encontrados na literatura <sup>13,14</sup>.

Em ambas as coortes, a informação sobre utilização de medicamentos na gestação foi operacionalizada por meio da questão filtro: “A Sra. usou algum remédio durante a gravidez?”. Em caso afirmativo, foi solicitado o relato da gestante sobre todos os medicamentos que usou durante a gravidez, a partir da pergunta: “Quais remédios que a Sra. tomou durante a gestação?”. Na coorte de 2004, para cada medicamento relatado foi questionado em qual mês da gravidez se iniciou e finalizou o uso do medicamento, sendo possível, dessa forma, calcular o trimestre de uso.

Na coorte de 2015, o trimestre de uso de cada medicamento foi identificado com as seguintes perguntas de sim ou não: “A Sra. usou este remédio no primeiro trimestre, ou seja, até a 13ª semana de gestação?” e similares abordando o 2º (entre a 14ª e 27ª semanas) e 3º trimestres de gestação (28ª semana de gestação em diante).

Dois desfechos foram analisados para cada coorte: uso de antibacterianos na gestação (sim ou não) e uso de antibacterianos por trimestre de uso (não usou, usou somente no primeiro trimestre, somente no segundo, somente no terceiro, usou em dois trimestres, ou usou em todos os trimestres). A informação sobre uso de antibacterianos foi obtida para todas as gestantes, independentemente de relato de infecção na gestação.

As variáveis independentes para ambas as coortes foram idade ( $\leq 19$ , 20-29,  $\geq 30$  anos), cor da pele autorrelatada (branca, preta, parda e outras, sendo esta composta por amarelos e indígenas)<sup>15</sup>, anos de escolaridade (0-4, 5-8, 9-11, 12 ou mais), renda familiar mensal em reais (categorizado em quintis), número de consultas no pré-natal<sup>16</sup> ( $\leq 3$ , 4-7,  $\geq 8$ ), pré-natal realizado com mesmo profissional (sim ou não), orientação profissional sobre risco de uso de medicamentos na gestação (sim ou não), internação alguma vez durante a gestação (sim ou não), tipo de hospitalização no parto (Sistema Único de Saúde – SUS, particular, convênio) e relato de infecção na gestação (sim ou não).

Os medicamentos foram agrupados de acordo com a *Classificação Anatômica Terapêutica Química* (ATC) proposta pela OMS, com objetivo de padronizá-los, permitindo a comparabilidade do uso de fármacos entre diferentes estudos<sup>17</sup>. Os antibacterianos identificados em ambas as coortes foram classificados com o maior detalhamento possível entre os cinco níveis da ATC, sendo eles: nível 1 (grupo anatômico), nível 2 (grupo terapêutico), nível 3 (grupo farmacológico), nível 4 (grupo químico) e nível 5 (substância química). Medicamentos não especificados pelas gestantes no momento da coleta foram considerados como “não antibacterianos” (0,6% do total de medicamentos para 2004 e 5,4% para 2015), e foram incorporados ao número total de medicamentos utilizados.

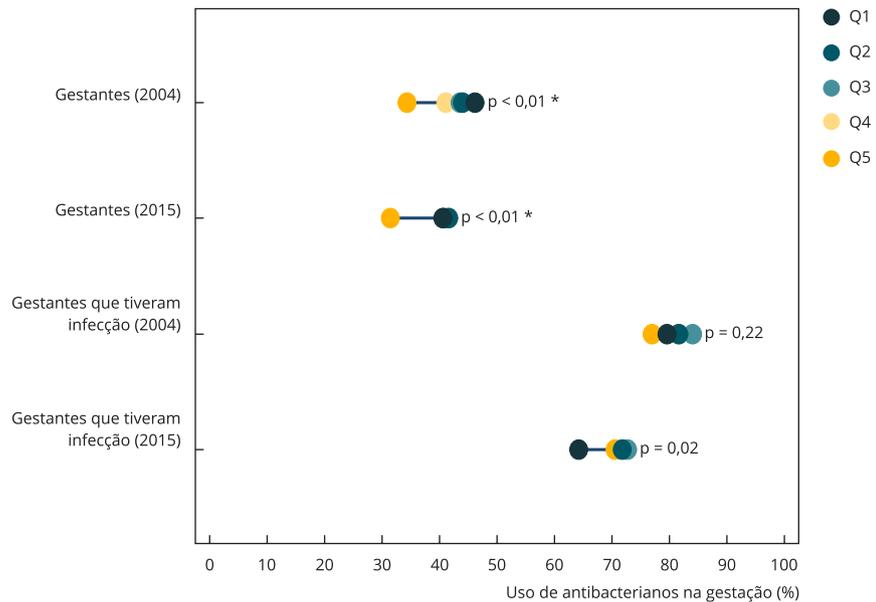
Os antibacterianos foram classificados em: antibacterianos ginecológicos de uso tópico (G01); beta-lactâmicos/penicilinas (J01C); beta-lactâmicos/cefalosporinas (J01D); macrolídeos/lincosamidas (J01F); quinolonas (J01M); sulfonamidas e trimetoprim (J01E); derivados nitrofurânicos e derivados do imidazol (J01X); antibacterianos de uso sistêmico não identificados (antibacterianos sistêmicos – J01 – não incluídos nas demais categorias por não ter sido possível classificá-los nos níveis três, quatro e cinco da ATC); e “outros” (demais antibacterianos das categorias D06A, D07C, S01A e A07AA).

A análise dos dados foi realizada com o pacote estatístico Stata versão 14.2 (<https://www.stata.com>). Foram conduzidas análises utilizando um banco de dados com número de observações igual ao total de medicamentos usados pelas gestantes e outro em que o número de observações se refere ao total de gestantes participantes de cada coorte. Para ambas as coortes, foi realizada uma análise descritiva do uso de antibacterianos na gestação, trimestres de uso e variáveis independentes, sendo apresentadas as frequências absolutas e relativas em relação ao total de gestantes e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). A prevalência do uso de antibacterianos na gestação foi descrita a partir das variáveis independentes, apresentando as proporções do desfecho e a diferença em pontos percentuais (p.p.) entre as coortes, seus respectivos IC95% e teste qui-quadrado para avaliar a diferença de proporções. O uso de antibacterianos na gestação também foi avaliado graficamente a partir da ferramenta Equiplot (<http://www.equidade.org/equiplot>), estratificados de acordo com quintis de renda e número de consultas pré-natais, com dupla estratificação por relato de infecção na gestação. Nessas análises, utilizou-se teste qui-quadrado para diferença de proporções na comparação entre as coortes e teste qui-quadrado para diferença de proporções ou de tendência linear (a partir de inspeção visual, quando houve indício de tendência linear entre as categorias) nas análises de cada coorte (valores p apresentados nos gráficos da Figura 1). No que diz respeito ao total de medicamentos utilizados, foi realizada a comparação da classe de antibacterianos entre as coortes de 2004 e 2015, bem como a proporção de cada subgrupo da classificação dos antibacterianos no total de antibacterianos de

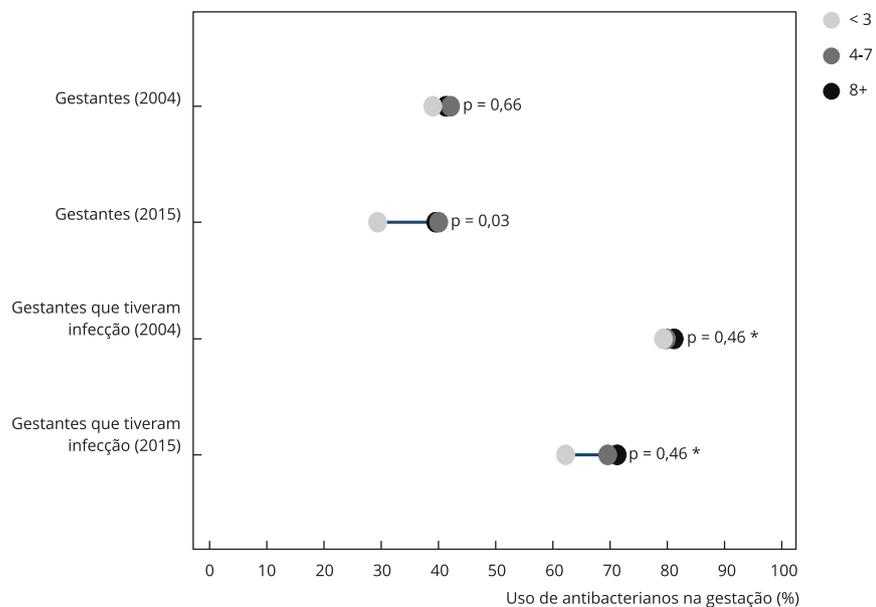
**Figura 1**

Prevalência do uso de antibacterianos na gestação por quintis de renda e número de consultas pré-natal entre todas as gestantes e entre aquelas que relataram infecção na gestação, nas coortes de 2004 e 2015, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

## 1a) Quintis de renda



## 1b) Consultas de pré-natal



\* Teste qui-quadrado de tendência linear.

cada coorte, apresentando as proporções e a diferença em p.p. para cada classe com seus respectivos IC95% e teste qui-quadrado para diferença de proporções. Em todas as análises, adotou-se o nível de significância estatística de 5%.

Ambas as coortes passaram por avaliação e aprovação por Comitês de Ética em Pesquisa. Para a coorte de 2004, o processo foi concedido pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), por meio do parecer 021/2003, protocolos nº 4.06.00.006 e nº 4.06.01.113. Na coorte de 2015, o processo foi realizado no Comitê de Ética da Escola Superior de Educação Física da UFPel, por meio do parecer 522.064 e protocolo nº 26746414.5.0000.5313. Todas as participantes responderam ao questionário somente após a assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

## Resultados

Foram incluídas 4.189 gestantes na coorte de 2004 e 4.219 gestantes na de 2015. A prevalência de uso de medicamentos de qualquer classe terapêutica durante a gestação foi de 92,7% (IC95%: 91,8; 93,4) em 2004, e 98,1% (IC95%: 97,6; 98,4) em 2015. Na Tabela 1 estão descritas as características das gestantes entrevistadas nas coortes de nascimentos de 2004 e 2015, incluindo a prevalência de uso de antibacterianos na gestação e por trimestre gestacional. O uso de antibacterianos na gestação diminuiu de 41,9% (IC95%: 40,4; 43,3) em 2004 para 39,2% (IC95%: 37,7; 40,6) em 2015, com redução de 2,7p.p. (IC95%: -0,60; 5,98), porém não significativa ( $p = 0,11$ ). A prevalência do uso de antibacterianos foi maior à medida que se sucederam os trimestres de gestação, tanto em 2004, quanto em 2015. As prevalências de uso diminuíram entre os anos, no segundo (12% *versus* 8,8%) e terceiro trimestres (16,6% *versus* 13,4%). Entretanto, o uso em dois ou em três trimestres da gestação foi maior em 2015, quando comparado a 2004, sendo 8,2% *versus* 4,6% para uso em dois trimestres e 2,3% *versus* 0,5% para uso nos três trimestres, respectivamente. As diferenças nas prevalências, por trimestres, não foram significativas em nenhuma categoria (dados não apresentados).

Quanto ao perfil, a coorte de 2015 se caracterizou por maiores proporções de gestantes com 30 anos ou mais, de cor da pele branca e com maior escolaridade. Elas tiveram maior número de consultas no pré-natal, porém com menor frequência de acompanhamento pelo mesmo profissional de saúde. Essas gestantes apresentaram maior frequência de internação na gestação e, em relação ao parto, foram menos internadas pelo SUS e mais por convênios de saúde ou de forma privada. As gestantes de 2015 relataram mais infecções na gestação, quando comparadas às de 2004 (Tabela 1).

A Tabela 2 apresenta as prevalências de uso de antibacterianos na gestação, de acordo com as variáveis independentes. As reduções estatisticamente significativas em 2015, relativas a 2004, aconteceram entre gestantes que relataram ter tido alguma infecção na gestação (-10,7p.p.;  $p < 0,01$ ), entre aquelas que foram internadas ao menos uma vez na gestação (-8,5p.p.;  $p < 0,01$ ), que pertencem ao primeiro quintil de renda (-5,6p.p.;  $p = 0,02$ ), que se consultaram com o mesmo profissional de saúde no pré-natal (-4,1p.p.;  $p < 0,01$ ), com idade entre 20 e 29 anos (-3,9p.p.;  $p = 0,01$ ) e que receberam orientação sobre risco de medicamentos na gestação (-3,0p.p.;  $p < 0,01$ ). Apesar de o valor de  $p$  estar no limite da significância ( $p = 0,06$ ), observou-se grande diferença, entre as coortes, na categoria de até três consultas no pré-natal (-9,6p.p.) nas prevalências de 2015, em relação a 2004. Demais diferenças não significativas podem ser observadas na Tabela 2. Ao analisar apenas gestantes que não relataram infecção, mas fizeram uso de antibacterianos, a prevalência foi maior em 2004, em relação a 2015 (14,4% *versus* 7,9%), com redução de 6,5p.p. (IC95%: 4,2; 7,8,  $p < 0,01$ ) (dados não apresentados na tabela).

Em 2004, observou-se tendência de redução do uso de antibacterianos, conforme o aumento dos quintis de renda ( $p < 0,01$ ) (Figura 1). Entre as mães de 2004 que relataram infecção durante a gestação, não foram observadas diferenças no uso de antibacterianos, de acordo com a renda ( $p = 0,22$ ) (Figura 1). É importante ressaltar que, em 2004, o número de gestantes que utilizaram antibacterianos foi similar ao de mulheres que relataram infecção durante a gestação, o que não foi observado em 2015, em que o número de relato de infecção foi bem maior (Tabela 1). Em 2015, o uso de antibacterianos foi associado à renda ( $p < 0,01$ ), com maior uso nas gestantes mais pobres (Figura 1), porém, entre aquelas que relataram infecção na gestação, a maior prevalência de uso foi observada nas gestantes mais ricas ( $p = 0,02$ ) (Figura 1).

**Tabela 1**

Descrição das gestantes das coortes de nascimentos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, de 2004 (N = 4.189) e 2015 (N = 4.219), prevalência de uso de antibacterianos em toda a gestação e por trimestre de uso.

Variáveis	Coorte 2004			Coorte 2015		
	n	%	IC95%	n	%	IC95%
Idade (anos)						
≤ 19	796	19,0	17,8; 20,2	618	14,6	13,6; 15,7
20-29	2.085	49,8	48,3; 51,3	1.995	47,3	45,8; 48,8
≥ 30	1.306	31,1	29,8; 32,6	1.605	38,0	36,6; 39,5
Cor da pele						
Branca	2.555	61,7	60,2; 63,1	2.982	70,8	69,4; 72,1
Preta	682	16,4	15,3; 17,6	661	15,6	14,6; 16,8
Parda	862	20,8	19,6; 22,1	544	12,9	11,9; 13,9
Outras *	42	1,0	0,75; 1,36	25	0,5	0,4; 0,9
Anos de escolaridade						
0-4	647	15,6	14,5; 16,7	387	9,1	8,3; 10,0
5-8	1.711	41,2	39,8; 42,8	1.084	25,7	24,4; 27,0
9-11	1.372	33,0	31,7; 34,5	1.442	34,1	32,7; 35,6
12 ou mais	417	10,0	9,2; 11,0	1.305	30,9	29,6; 32,3
Renda (quintis)						
Q1 (mais pobres)	859	20,5	19,3; 21,8	839	19,9	18,7; 21,1
Q2	848	20,2	19,0; 21,5	847	20,0	18,9; 21,3
Q3	809	19,3	18,1; 20,5	845	20,0	18,8; 21,3
Q4	852	20,3	19,1; 21,6	847	20,0	18,9; 21,3
Q5 (mais ricos)	821	19,6	18,4; 20,8	839	19,9	18,7; 21,1
Número de consultas pré-natais						
Até 3	218	5,5	4,9; 6,3	151	3,6	3,1; 4,2
4-7	1.382	35,0	33,6; 36,6	1.319	32,0	30,6; 33,5
8 ou mais	2.340	59,3	57,9; 60,1	2.644	64,2	62,8; 65,7
Mesmo profissional no pré-natal						
Sim	2.859	69,7	68,3; 71,2	2.204	53,3	51,8; 54,9
Orientação sobre risco de medicamentos						
Sim	3.284	80,1	78,8; 81,3	3.205	77,6	76,4; 78,9
Internação na gestação						
Sim	467	11,1	10,2; 12,1	833	19,7	18,6; 20,1
Tipo de hospitalização no parto						
SUS	3.393	81,0	79,9; 82,3	2.770	68,3	66,9; 69,8
Privado	179	4,2	3,7; 4,9	420	10,3	9,5; 11,3
Convênio	612	14,6	13,6; 15,7	863	21,2	20,1; 22,6
Infecções na gestação						
Sim	1.731	41,3	39,8; 42,8	2.119	50,2	48,7; 51,7
Uso de antibacterianos na gestação						
Sim	1.753	41,9	40,4; 43,3	1.652	39,2	37,7; 40,6
Uso de antibacterianos por trimestres **						
Primeiro	221	5,4	4,8; 6,3	251	5,9	5,3; 6,7
Segundo	484	12,0	11,0; 13,0	373	8,8	8,0; 9,7
Terceiro	670	16,6	15,5; 17,8	567	13,4	12,5; 14,5
Em 2	195	4,6	4,21; 5,55	347	8,2	7,4; 9,1
Em 3	23	0,5	0,37; 0,85	100	2,3	1,9; 2,8

IC95%: intervalo de 95% de confiança.

\* Amarelos (n = 13 e n = 15) e indígenas (n = 29 e n = 10) para 2004 e 2015, respectivamente;

\*\* Antibacterianos sem informação sobre trimestres considerados como *missing* (n = 160 e n = 14) para 2004 e 2015, respectivamente.

**Tabela 2**

Prevalências de uso de antibacterianos pelas gestantes das coortes de nascimentos de 2004 e 2015 de acordo com variáveis independentes, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

	Uso de antibacterianos na gestação				Diferença em p.p. (2004-2015)		
	Coorte 2004		Coorte 2015		p.p.	IC95%	Valor de p *
	%	IC95%	%	IC95%			
Idade (anos)							
≤ 19	45,4	42,0; 48,9	45,6	41,7; 49,6	0,2	-5,39; 5,08	0,95
20-29	44,3	42,1; 46,5	40,4	38,3; 42,6	-3,9	0,83; 6,90	0,01
≥ 30	35,6	33,1; 38,3	35,0	32,7; 37,4	-0,6	-2,89; 4,10	0,73
Cor da pele **							
Branca	40,7	38,8; 42,6	38,8	37,0; 40,6	-1,9	-0,64; 4,53	0,12
Preta	41,4	37,8; 45,2	37,3	33,7; 41,1	-4,1	-1,09; 9,35	0,13
Parda	45,8	42,5; 49,1	43,7	39,6; 47,9	-2,1	-3,26; 7,41	0,46
Outras	47,6	32,6; 63,0	40,0	22,0; 61,1	-7,6	-16,81; 32,10	0,54
Renda (quintis)							
Q1 (mais pobres)	46,1	42,8; 49,4	40,5	37,2; 43,9	-5,6	0,87; 10,28	0,02
Q2	44,0	40,6; 47,3	41,5	38,2; 44,9	-2,5	-2,28; 7,14	0,31
Q3	43,5	40,1; 46,9	40,7	37,4; 44,0	-2,8	-1,96; 7,56	0,25
Q4	41,0	37,8; 44,4	41,5	38,3; 44,9	0,5	-5,26; 4,20	0,84
Q5 (mais ricos)	34,3	31,2; 37,6	31,4	28,4; 34,7	-2,9	-1,64; 7,40	0,21
Anos de escolaridade							
0-4	46,3	42,5; 50,2	41,0	36,3; 46,0	-5,3	-0,95; 11,51	0,10
5-8	44,0	41,7; 46,4	43,5	40,6; 46,5	-0,5	-3,25; 4,30	0,79
9-11	40,2	37,6; 42,8	40,5	38,0; 43,1	0,3	-3,89; 3,36	0,89
12 ou mais	32,9	28,5; 37,5	33,4	31,0; 40,6	0,5	-5,82; 4,55	0,81
Número de consultas pré-natais							
Até 3	39,4	33,1; 46,1	29,8	23,0; 37,7	-9,6	-0,11; 19,41	0,06
4-7	42,5	39,9; 45,1	40,4	37,9; 43,1	-2,1	-1,65; 5,78	0,11
8 ou mais	41,7	39,7; 43,7	39,9	38,1; 41,8	-1,8	-0,96; 4,50	0,20
Mesmo profissional no pré-natal							
Sim	41,2	39,5; 43,1	37,1	35,1; 39,2	-4,1	1,45; 6,87	< 0,01
Orientação sobre risco de medicamentos							
Sim	42,6	41,0; 44,4	39,6	38,0; 41,4	-3,0	0,64; 5,43	0,01
Internação na gestação							
Sim	60,1	55,6; 64,5	51,6	48,2; 55,0	-8,5	2,96; 14,14	< 0,01
Tipo de hospitalização							
SUS	43,8	42,2; 45,5	43,0	41,2; 44,9	-0,8	-1,70; 3,27	0,54
Privado	37,9	31,1; 45,4	34,5	30,1; 39,2	-3,4	-4,97; 11,90	0,42
Convênio	31,7	28,1; 35,5	29,5	26,6; 32,7	-2,2	-2,63; 6,93	0,38
Infecções na gestação							
Sim	80,8	79,0; 82,7	70,1	68,1; 72,0	-10,7	8,06; 13,44	< 0,01
Número de consultas pré-natais e relato de infecções na gestação							
Até 3	79,7	69,9; 86,9	62,6	50,2; 73,6	-17,1	2,81; 31,36	0,04
4-7	80,2	76,8; 83,2	70,0	66,5; 73,3	-10,2	5,57; 14,88	< 0,01
8 ou mais	81,6	79,0; 84,0	71,6	69,1; 74,0	-10,0	6,48; 13,45	< 0,01

(continua)

**Tabela 2 (continuação)**

	Uso de antibacterianos na gestação				Diferença em p.p. (2004-2015)		
	Coorte 2004		Coorte 2015		p.p.	IC95%	Valor de p *
	%	IC95%	%	IC95%			
Renda familiar e relato de infecções na gestação (quintis)							
Q1	79,6	75,3; 83,2	64,2	59,8; 69,3	-15,4	9,59; 21,20	< 0,01
Q2	81,6	77,3; 85,2	71,7	67,4; 75,8	-9,9	4,10; 15,61	< 0,01
Q3	84,0	79,8; 87,5	72,7	68,3; 76,7	-11,3	5,61; 17,04	< 0,01
Q4	81,4	76,9; 85,3	72,2	67,8; 76,2	-9,2	2,95; 15,60	0,01
Q5	76,9	71,5; 81,5	70,5	65,3; 75,2	-6,4	-0,61; 13,41	0,09

IC95%: intervalo de 95% de confiança; p.p.: pontos percentuais.

\* Teste qui-quadrado para diferença nas proporções entre os estudos;

\*\* Amarelos (n = 13 e n = 15) e indígenas (n = 29 e n = 10) para 2004 e 2015, respectivamente.

Comparando-se as duas coortes, considerando apenas as mães que relataram infecção na gestação, observou-se menor prevalência de uso de antibacterianos nas gestantes mais pobres em 2015 (64,2%), enquanto em 2004, a menor prevalência de uso ocorreu nas mais ricas (76,9%), quando comparadas aos demais estratos de suas respectivas coortes. As prevalências do uso de antibacterianos foram menores em 2015, sendo a maior diferença (-15,4p.p.;  $p < 0,01$ ) no quintil mais pobre (Q1) (Tabela 2).

Em 2015, o uso de antibacterianos foi associado positivamente ao número de consultas pré-natais ( $p = 0,03$ ), entretanto, considerando apenas as mães que relataram infecção durante a gestação, não foram observadas diferenças ( $p = 0,14$ ) (Figura 1). Na comparação entre as coortes, considerando as mães que relataram infecção na gestação, as prevalências de uso de antibacterianos foram menores em 2015 do que em 2004, independentemente do número de consultas pré-natais. A maior diferença foi observada para o grupo de até três consultas (-17,1p.p.;  $p = 0,04$ ), indicando menor prevalência de uso de antibacterianos em 2015, quando houve menor número de consultas, comparado a 2004 (Tabela 2).

A proporção de antibacterianos em relação aos demais medicamentos diminuiu de 20,6% (IC95% 19,9; 21,3), em 2004, para 12,6% (IC95%: 12,2; 13,2), em 2015 (-8,0p.p.). A Tabela 3 apresenta a descrição das classes de antibacterianos utilizados pelas gestantes das coortes de 2004 e 2015. Houve diferença de -20,3pp na proporção de antibacterianos ginecológicos de uso tópico entre 2004 e 2015, bem como para betalactâmicos e penicilinas (-15,0p.p.). Por outro lado, as classes de betalactâmicos, cefalosporinas e derivados nitrofurânicos e imidazol apresentaram frequências maiores (+15,6p.p. e +15,4p.p., respectivamente) em 2015 que em 2004. Os demais grupos apresentaram menores diferenças em p.p. entre as duas coortes. As principais mudanças nas classes dos antibacterianos utilizados podem ser observadas na Figura 2.

## Discussão

A política de controle do uso de antibacterianos no Brasil foi convergente com ações globais para combater a resistência antimicrobiana, por meio de sistemas de vigilância, incentivo ao desenvolvimento de novos antibacterianos e redução do uso de medicamentos disponíveis atualmente<sup>18</sup>. Apesar de a prevalência do uso de qualquer medicamento na gestação ter sido maior em 2015 do que em 2004, os resultados do presente estudo demonstraram uma redução de 2,7p.p. na prevalência de uso de antibacterianos na gestação, em gestantes da coorte de 2015, quando comparadas àquelas de 2004. A redução observada, mesmo que pequena e sem significância estatística, sugere um efeito da política no contexto brasileiro. No Brasil, as evidências sobre o uso de antibacterianos na população geral apresentam consistência de resultados, demonstrando redução nas vendas desses medicamentos após o ano de 2010, apesar de se referirem ao uso de antibacterianos provenientes do setor privado no país<sup>19</sup>, bem como redução em 1,87 DDD por 1.000 habitantes/dia no período entre 2008 e 2012<sup>20</sup>.

**Tabela 3**

Descrição das classes de antibacterianos sobre o total de antibacterianos utilizados pelas gestantes das coortes de nascimentos de 2004 e 2015 de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.

Classes de antibacterianos *	Coorte 2004		Coorte 2015		Diferença em p.p. (2004-2015)		
	n (%)	IC95%	n (%)	IC95%	p.p.	IC95%	Valor de p **
Ginecológicos de uso tópico	598 (25,4)	23,7; 27,2	108 (5,1)	4,2; 6,1	-20,3	14,82; 25,67	< 0,01
Beta-lactâmicos, penicilinas	886 (37,6)	35,6; 39,6	476 (22,6)	20,8; 24,4	-15,0	10,08; 19,93	< 0,01
Beta-lactâmicos, cefalosporinas	226 (9,6)	8,4; 10,8	531 (25,2)	23,4; 27,0	15,6	66,20; 75,21	< 0,01
Macrolídeos e lincosamidas	14 (0,6)	0,3 1,0	42 (2,0)	0,1; 2,7	1,4	-7,22; 4,42	0,72
Quinolonas	66 (2,8)	2,2; 3,5	21 (1,0)	0,6; 1,5	-1,8	-4,02; 7,62	0,61
Sulfonamidas e trimetoprim	28 (1,2)	0,8; 1,7	7 (0,3)	0,1; 0,6	-0,9	-4,98; 6,70	0,85
Derivados nitrofurânicos e imidazol	38 (1,6)	1,1; 2,2	358 (17,0)	15,4; 18,6	15,4	-20,95; -9,78	< 0,01
Uso sistêmico não identificados ***	484 (20,5)	18,9; 22,2	560 (26,5)	24,7; 28,5	6,0	-11,17; -0,90	0,02
Outros #	17 (0,7)	0,4; 1,0	6 (0,3)	0,01; 0,06	-0,4	-5,39; 6,27	0,91

IC95%: intervalo de 95% de confiança; p.p.: pontos percentuais.

\* Número total de antibacterianos utilizados pelas gestantes em 2004 (N = 2.357) e 2015 (N = 2.108);

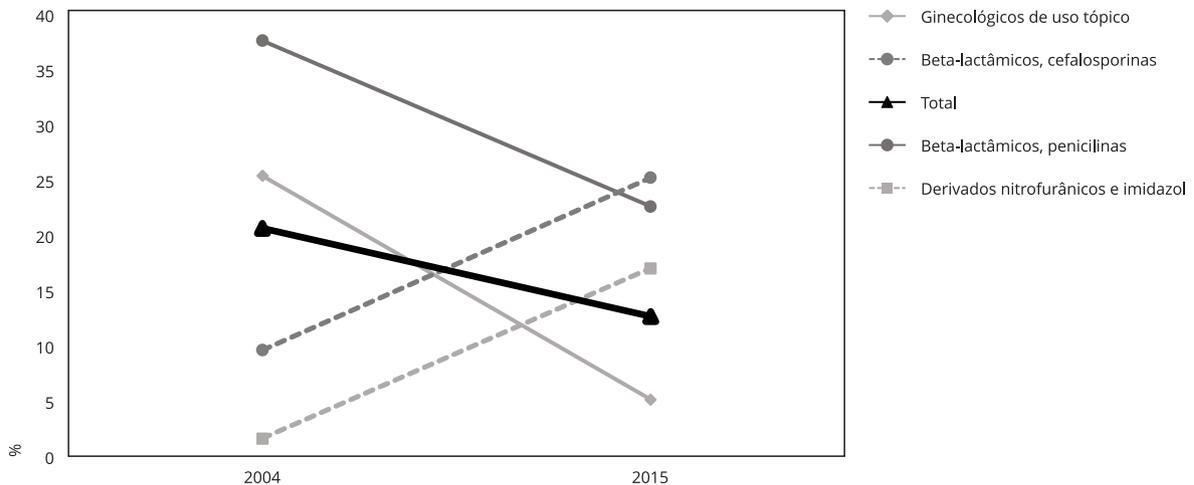
\*\* Teste qui-quadrado para diferença nas proporções entre os estudos;

\*\*\* Antibacterianos sistêmicos não incluídos nas demais categorias e que não foi possível classificar nos níveis 2, 3, 4 e 5;

# Antibacterianos pertencentes às *Classificação Anatómica Terapêutica Química* (ATC): D06A, D07C, S01A e A07AA.

**Figura 2**

Principais mudanças nas classes de antibacterianos utilizados na gestação entre as coortes de 2004 e 2015, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil.



Em outro estudo com dados do Brasil, foi observada mudança na tendência de consumo de antibacterianos em -1,35 DDD por 1.000 habitantes/dia, entre 2007 e 2012 <sup>21</sup>.

De 2004 a 2015, observou-se uma redução na prevalência de uso de antibacterianos entre gestantes que receberam orientações sobre o risco de medicamentos no pré-natal. A educação em saúde é um dos objetivos das leis de restrição de antibacterianos, tanto para pacientes quanto para profissionais da área, principalmente em países de baixa e média renda <sup>22</sup>. É possível que esse resultado

seja um reflexo do uso racional desses medicamentos, uma vez que, em países em que a retenção de prescrição de antibacterianos não é exigida, o profissional da saúde tende a fornecer menos orientações ao paciente sobre uso adequado e segurança desses fármacos<sup>23</sup>, o que pode ter acontecido com maior frequência em 2004. Por outro lado, esse resultado pode ser reflexo da qualificação das práticas assistenciais no pré-natal que, apesar de ter alta cobertura no Brasil, continua sendo ampliada desde 2000, com o Programa de Humanização no Pré-Natal e Nascimento<sup>24</sup>.

É importante destacar a redução na prevalência de uso de antibacterianos de quase 10p.p., entre as coortes de 2004 e 2015, quando são consideradas gestantes que tiveram no máximo três consultas de pré-natal. Em 2004, o número de consultas de pré-natal não parece ter influenciado a prevalência de uso de antibacterianos na gestação, o que pode ser reflexo da ausência de políticas de controle naquele ano, quando era permitida a aquisição de antibacterianos pela população sem a obrigatoriedade de retenção da prescrição desses medicamentos<sup>20,25</sup>, principalmente no setor privado<sup>26</sup>, em que foi estimado que 46% das vendas ocorreram sem indicação médica antes da implementação da *RDC nº 20/2011*<sup>27</sup>.

Quatro anos após a implementação da *RDC nº 20/2011*, com as gestantes de 2015, o acesso e consequente uso de antibacterianos passou a ser possível somente por meio da prescrição médica, o que favoreceu o uso racional desses medicamentos<sup>4</sup>. Efetivamente, houve menor prevalência de uso por gestantes que tiveram um menor número de consultas no pré-natal quando comparamos 2015 a 2004. Se por um lado identificamos com isso um indicativo de sucesso da regulamentação do uso, por outro, pode ter dificultado o acesso para as gestantes mais pobres, que em geral, são as que realizam menos consultas durante o pré-natal, o que diminuiu a chance de ter um antibacteriano prescrito<sup>28</sup>.

Quando analisamos apenas as gestantes que relataram infecção na gestação, a redução da prevalência de uso de antibacterianos em 2015, principalmente para as gestantes que tiveram três ou menos consultas pré-natais, reforça a hipótese de que a *RDC nº 20/2011* teve influência no uso de antibacterianos, uma vez que as gestantes que tiveram menos atendimento médico foram as que apresentaram menor prevalência de uso. Destaca-se que, em 2015, o número de relatos de infecção na gestação foi maior, comparado aos casos em mulheres que usaram antibacterianos. Esse resultado pode indicar uma possível dificuldade de acesso aos antibacterianos nas gestantes de 2015 em decorrência da restrição imposta pela regulamentação. Adicionalmente, ao analisar apenas gestantes que não relataram infecções, a maior prevalência de uso de antibacterianos em 2004 parece reforçar o efeito da ausência de políticas de controle desses medicamentos.

O uso de antibacterianos foi associado à renda familiar, em 2004 e 2015, com menor uso entre as gestantes mais ricas. Usualmente, além de ter maior poder aquisitivo, indivíduos mais ricos possuem melhor acesso ao médico e tem maior chance de ter um medicamento prescrito<sup>29</sup>. Por outro lado, as gestantes de menor nível socioeconômico são mais expostas a agentes infecciosos, tendo maior chance de desenvolver infecção na gestação<sup>29</sup> e receber assistência pré-natal inadequada<sup>24</sup>, resultando em maior uso de medicamentos, incluindo antibacterianos. Entre as mães que relataram infecção na gestação, as prevalências de uso diminuíram de 2004 para 2015, sendo a maior redução observada no uso de antibacterianos entre as mães do menor quintil de renda. Comparado à amostra total, essa mudança concorda com a Lei dos Cuidados Inversos em Saúde<sup>30</sup>, podendo indicar desigualdade de acesso aos antibacterianos nas gestantes mais pobres quando, de fato, existe a necessidade de tratamento antibacteriano.

As infecções no trato urinário são as mais frequentes durante a gestação, ocorrendo em 17% a 20% das gestantes<sup>31</sup> e associadas a baixo nível socioeconômico<sup>29</sup>. A ausência de tratamento pode ocasionar complicações na gestação, como pielonefrite aguda, trabalho de parto prematuro, aborto e septicemia<sup>31,32</sup>. As gestantes de 2015 relataram mais infecções na gestação, porém observou-se menor uso de antibacterianos em 2015 do que em 2004, o que é um achado preocupante. Entretanto, é preciso considerar que a informação sobre presença de infecção na gestação foi por autorrelato, o que pode levar a um certo nível de erro de classificação.

Em relação ao volume total de medicamentos utilizados, o estudo demonstrou redução de 8,0p.p. no total de antibacterianos usados em 2015, comparado a 2004. Quando consideramos a proporção de uso de antibacterianos no total de medicamentos de cada coorte, expressa-se o volume total de uso desse grupo de medicamentos, pois uma gestante pode ter feito uso de múltiplos tratamentos, refletindo aqui em um número maior de antibacterianos usados. Essa análise difere do cálculo da pre-

valência de uso de antibacterianos, em que são consideradas as gestantes que fizeram uso de ao menos um antibacteriano durante a gestação, independentemente do número de tratamentos e do tempo de uso. Porém, não é possível afirmar que a diferença de 8,0p.p. foi decorrente da política de controle dos antibacterianos, uma vez que outras classes de medicamentos podem ter tido sua frequência aumentada, com relação ao total de medicamentos entre 2004 e 2015, o que poderia resultar em redução na proporção de antibacterianos. Um exemplo foi o estímulo em 2013 para a maior recomendação de suplementação diária com ácido fólico e sulfato ferroso em gestantes, e registrada atualmente nos Protocolos de Atenção Básica<sup>32</sup>.

Destacam-se algumas diferenças relevantes observadas entre as classes terapêuticas dos antibacterianos. Atualmente, para o tratamento de infecções na gestação, principalmente aquelas presentes no trato urinário, são recomendados betalactâmicos, tanto penicilinas quanto cefalosporinas, além de um derivado nitrofurânico (nitrofurantoína), o antibacteriano de escolha<sup>7</sup>. O teste de sensibilidade por meio de antibiograma é preconizado como guia para seleção do antibacteriano para tratamento em gestantes<sup>31</sup>, sendo uma ferramenta importante no combate à resistência antimicrobiana<sup>18</sup>. Contudo, recomenda-se iniciar a antibioticoterapia antes do resultado do antibiograma, para evitar a evolução para formas complicadas da infecção<sup>7</sup>. Desse modo, a escolha da classe do antibacteriano depende de resultados de urocultura e antibiograma, bem como de dados epidemiológicos da população<sup>7,32</sup>.

O aumento da frequência de uso de cefalosporinas e redução de penicilinas, em magnitudes quase idênticas, pode ter ocorrido por mudanças nos antibacterianos indicados para o tratamento de infecções na gestação, por protocolos e diretrizes do Ministério da Saúde<sup>32,33</sup>. A instituição do Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento<sup>34</sup> no SUS, em 2000, fortaleceu as bases para a melhora na qualidade da saúde materna e neonatal nos serviços de saúde. Os protocolos desse período preconizavam o uso de penicilinas (amoxicilina e ampicilina) como primeira opção na antibioticoterapia para infecções na gestação<sup>33</sup>. Atualmente, as penicilinas não têm sido recomendadas para o tratamento de infecções na gestação, uma vez que a *Escherichia coli*, uma das principais causas dessas infecções, tem demonstrado resistência em 20% a 30% dos casos<sup>31</sup>. A nitrofurantoína é o antibacteriano de primeira escolha nesses casos, o que pode justificar, em parte, o aumento na proporção de derivados nitrofurânicos e imidazol em 2015, em relação a 2004.

A segunda opção mais utilizada para o tratamento de infecções leves e assintomáticas na gestação é uma cefalosporina (cefalexina), tendo preferência em relação às penicilinas<sup>32</sup>. Corroborando com esse achado, Moura et al.<sup>20</sup>, em 2015, avaliaram o impacto da lei de regulamentação dos antibacterianos em farmácias privadas, em diferentes regiões do Brasil, no período entre 2008 e 2012. Observou-se que a venda de antibacterianos orais na Região Sul do Brasil diminuiu para penicilinas (-41%) e aumentou para cefalosporinas (+4%), demonstrando tendências semelhantes na população em geral<sup>20</sup>. Por outro lado, houve redução de 14% nas vendas de nitrofurantoína, indicando comportamento diferente do observado neste estudo.

No que diz respeito à redução na frequência de antibacterianos ginecológicos de uso tópico em 2015, relativo a 2004, a vaginose bacteriana ocorre frequentemente nas gestações<sup>31</sup>, sendo caracterizada por um desequilíbrio da microflora vaginal, com diagnóstico realizado por meio de exames laboratoriais do corrimento vaginal. Somente a presença de corrimento não é suficiente para o diagnóstico final, uma vez que está presente em outras infecções, como tricomoníase e candidíase<sup>32</sup>. Para a vaginose bacteriana, é indicado o tratamento com antibacterianos tópicos na forma de cremes e pomadas, presentes na lista de medicamentos essenciais na atenção pré-natal de 2005<sup>33</sup> e 2013<sup>31</sup>, e que eram de venda livre até a publicação da RDC em 2011. É possível que em 2004 tenha ocorrido maior consumo de antibacterianos por automedicação para o tratamento de infecções, inclusive aquelas não causadas por bactérias, considerando o fato de os antibacterianos na época não necessitarem de retenção da prescrição médica para sua aquisição. Em ambos os documentos, a via de administração é decisão do prescritor, não havendo indicação de preferência entre a via oral ou tópica.

Destacam-se algumas limitações deste estudo. Primeiramente, em ambas as coortes, houve relato de uso de medicamentos não especificados (0,6% do total de medicamentos em 2004 e 5,4% em 2015). Embora a frequência seja pequena em relação ao total de medicamentos, o resultado é suscetível a um erro de classificação, que poderia subestimar a prevalência de uso e das classes de antibacterianos em ambas as coortes, dado que esses medicamentos não especificados foram considerados como “não sendo antibacterianos”. Essa definição foi seguida entendendo que é pouco provável que os medica-

mentos não especificados sejam antibacterianos, pois é um grupo que costuma ser usado em situações mais sintomáticas, o que favorece a recordação no momento da entrevista.

A segunda limitação do estudo pode ser em função do momento de coleta em relação à *RDC nº 20/2011*. Devido ao fato de os instrumentos serem baseados no autorrelato, as gestantes de 2004 podem ter menos recordações sobre terem utilizado um antibacteriano na gestação, comparadas às de 2015, justamente pela ausência da regulamentação quanto ao uso de antibacterianos em 2004, e a facilidade, na época, de aquisição sem prescrição. A partir desse viés, a prevalência de uso dos antibacterianos em 2004 pode estar subestimada, o que poderia aumentar a diferença do uso de antibacterianos, entre as gestantes das duas coortes. No mesmo sentido, o autorrelato no período perinatal pode subestimar a prevalência do uso de medicamentos durante a gestação nas duas coortes, uma vez que o tempo decorrido entre o uso de antibacterianos e o período perinatal pode levar a um erro de classificação diferencial entre quem usou e quem não usou antibacterianos, o que abre possibilidade para viés de memória. É importante ressaltar que, em 2015, a informação sobre uso de cálcio, ácido fólico, sais de ferro e vitaminas foi coletada em pergunta separada dos demais medicamentos, o que pode ter estimulado essas gestantes a lembrarem melhor dos medicamentos utilizados, porém é provável que isso não influencie na prevalência do uso de antibacterianos, mas sim na frequência do total de medicamentos relatados, que foi maior nesse ano.

Outro ponto relevante diz respeito à informação sobre infecções na gestação, que ocorreu por meio de relato da gestante e não em forma de diagnóstico. Em 2004, o número absoluto de gestantes que relataram infecção na gestação foi similar ao de mulheres que usaram antibacterianos, o que não foi observado em 2015, cujo número de relatos de infecção foi maior comparado ao uso de antibacterianos. É possível que, em 2015, as mulheres tenham relatado mais infecção na gestação, uma vez que eram majoritariamente mais escolarizadas e tiveram mais consultas pré-natais.

Também é possível que algumas informações relatadas possam não ser recordadas com precisão, mesmo não se configurando como erros diferenciais, por exemplo, as informações do pré-natal, como número de consultas e se receberam orientação sobre risco do uso de medicamentos.

Outra limitação se refere ao percentual de antibacterianos de uso sistêmico não identificados, presentes em ambas coortes, entre o total de antibacterianos utilizados. Dessa forma, não foi possível classificar alguns antibacterianos por substância química (ATC5), o que pode subestimar suas frequências de uso. Por outro lado, na tentativa de minimizar essa limitação, foi possível utilizar a classificação ATC necessária para afirmar que os medicamentos incluídos nessa categoria eram de fato antibacterianos.

Este estudo utilizou dados de duas coortes distintas com grande robustez metodológica, o que favorece a comparabilidade entre os inquéritos realizados. Foram observadas evidências sobre o possível reflexo de nova regulamentação na população de gestantes. A redução no uso de antibacterianos pode ter ocorrido devido ao uso mais racional desses medicamentos, consequência de maiores restrições de acesso, em função da exigência de prescrição médica em 2015, inexistente em 2004. As políticas restritivas de antibacterianos no Brasil e no mundo têm como objetivo realizar mudanças significativas na população, no sentido de reconhecimento e conscientização dos perigos da resistência antimicrobiana no âmbito da saúde pública em países de baixa e média renda <sup>22</sup>.

A partir dos resultados deste estudo, foi possível caracterizar o perfil das mulheres que fizeram uso de antibacterianos durante a gestação em ambas as coortes. As reduções encontradas no uso desses medicamentos, entre 2004 e 2015, podem ser indicativos do efeito da *RDC nº 20/2011*. Entre as gestantes que relataram infecções na gestação, foram encontradas diferenças no uso de antibacterianos para os quintis de renda entre as coortes e evidenciou-se menor uso entre as gestantes mais pobres. Ainda, o menor uso de antibacterianos pelas gestantes de 2015 ocorreu entre aquelas que fizeram menos consultas pré-natais, o que sugere duas possibilidades: (a) uma evidência favorável à política de regulamentação, uma vez que em 2015 seria necessária a apresentação da prescrição para a dispensação do antibacteriano; e (b) um indicativo de prejuízo às gestantes mais pobres e que têm menor acesso a consultas, que poderia ter levado ausência de uso de antibacterianos em casos necessários. Independentemente desta análise, a redução significativa na proporção de antibacterianos em relação ao total de medicamentos em 2015, comparativamente a 2004, indica que as reduções podem ser atribuídas a um efeito da *RDC nº 20/2011*.

## Colaboradores

F. S. Guimarães e A. D. Bertoldi contribuíram na concepção e planejamento, redação, análise e interpretação dos dados, revisão crítica e aprovação do conteúdo final. B. O. Cata-Preta contribuiu no planejamento, análise e interpretação dos dados, revisão crítica e aprovação do conteúdo final. A. J. D. Barros contribuiu na análise e interpretação dos dados, revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final. A. Matijasevich, I. S. Santos e M. F. Silveira contribuíram na revisão crítica do conteúdo e aprovação da versão final. M. P. T. Silveira contribuiu no planejamento, interpretação dos dados, revisão crítica e aprovação do conteúdo final.

## Informações adicionais

ORCID: Fernando Silva Guimarães (0000-0002-7812-2660); Bianca Oliveira Cata-Preta (0000-0002-5632-7016); Aluísio J. D. Barros (0000-0002-2022-8729); Alicia Matijasevich (0000-0003-0060-1589); Iná S. Santos (0000-0003-1258-9249); Mariângela Freitas Silveira (0000-0002-2861-7139); Marysabel Pinto Telis Silveira (0000-0002-6453-8534); Andréa Dâmaso Bertoldi (0000-0002-4680-3197).

## Agradecimentos

Agradecemos ao apoio da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (Abrasco) em ambas as coortes, bem como ao financiamento do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e da fundação Wellcome Trust. A Organização Mundial da Saúde (OMS), Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (Pronex), Ministério da Saúde e Pastoral da Criança financiaram as fases anteriores, de 2004. A coorte de 2015 recebeu apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

## Referências

1. World Health Organization. WHO report on surveillance of antibiotic consumption: 2016-2018 early implementation. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization. Ten threats to global health in 2019. <https://www.who.int/vietnam/news/feature-stories/detail/ten-threats-to-global-health-in-2019> (acessado em 15/Jun/2021).
3. Klein EY, Van Boeckel TP, Martinez EM, Pant S, Gandra S, Levin SA, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018; 115:E3463-70.
4. Sampaio PS, Sancho LG, Lago RF. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cad Saúde Colet (Rio J.)* 2018; 26:15-22.
5. Ministério da Saúde. Resolução RDC nº 20, de 5 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. *Diário Oficial da União* 2011; 9 mai.
6. Kuperman AA, Koren O. Antibiotic use during pregnancy: how bad is it? *BMC Med* 2016; 14:91.
7. Santos Filho OO, Telini AHS. Infecções do trato urinário durante a gravidez. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia; 2018. (Protocolo FEBRASGO – Obstetrícia, 87/Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco).
8. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1120-38.
9. Vidal AC, Murphy SK, Murtha AP, Schildkraut JM, Soubry A, Huang Z, et al. Associations between antibiotic exposure during pregnancy, birth weight and aberrant methylation at imprinted genes among offspring. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37:907-13.
10. Mueller NT, Rifas-Shiman SL, Blaser MJ, Gillman MW, Hivert M-F. Association of prenatal antibiotics with foetal size and cord blood leptin and adiponectin. *Pediatr Obes* 2017; 12:129-36.
11. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A review of antibiotic use in pregnancy. *Pharmacotherapy* 2015; 35:1052-62.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Treating for two: a national strategy for safer medication use in pregnancy. [https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/documents/ncbddd\\_birth-defects\\_medicationuseonepage\\_cdcrole.pdf](https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/documents/ncbddd_birth-defects_medicationuseonepage_cdcrole.pdf) (acessado em 15/Jun/2021).
13. Barros AJD, Santos IS, Victora CG, Albernaz EP, Domingues MR, Timm IK, et al. Coorte de nascimentos de Pelotas, 2004: metodologia e descrição. *Rev Saúde Pública* 2006; 40:402-13.

14. Hallal PC, Bertoldi AD, Domingues MR, Da Silveira MF, Demarco FF, Da Silva ICM, et al. Cohort profile: the 2015 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2018; 47:1048-1048h.
15. Petruccelli JL. Autoidentificação, identidade étnico-racial e heteroclassificação. In: Petruccelli JL, Saboia AL, organizadores. Características étnico-raciais da população. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013. p. 31-50.
16. World Health Organization. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2016.
17. World Health Organization. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology/Norwegian Institute of Public Health; 2019.
18. Laxminarayan R, Van Boeckel T, Frost I, Kariuki S, Khan EA, Limmathurotsakul D, et al. The Lancet Infectious Diseases Commission on antimicrobial resistance: 6 years later. *Lancet Infect Dis* 2020; 20:e51-60.
19. Lopes-Júnior R, De Del Fiol FS, Oliveira Araujo JL, De Toledo MI, Barberato-Filho S. Decrease in penicillin sales in Brazil after over-the-counter restrictions. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:5862-3.
20. Moura ML, Boszczowski I, Mortari N, Barrozo LV, Chiaravalloti Neto F, Lobo RD, et al. The impact of restricting over-the-counter sales of antimicrobial drugs: preliminary analysis of national data. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e1605.
21. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Dreser A, Leufkens HGM, Wirtz VJ. Impact of over-the-counter restrictions on antibiotic consumption in Brazil and Mexico. *PLoS One* 2013; 8:6-11.
22. Jacobs TG, Robertson J, van den Ham HA, Iwamoto K, Bak Pedersen H, Mantel-Teeuwisse AK. 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 Serv Res* 2019; 19:536.
23. Guinovart MC, Figueras A, Llor C. Selling antimicrobials without prescription – far beyond an administrative problem. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)* 2018; 36:290-2.
24. Goudard MJF, Simões VMF, Batista RFL, Queiroz RCS, Alves MTSSB, Coimbra LC, et al. Inadequação do conteúdo da assistência pré-natal e fatores associados em uma coorte no nordeste brasileiro. *Ciênc Saúde Colet* 2016; 21:1227-38.
25. Santa-Ana-Tellez Y, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Wirtz VJ. Seasonal variation in penicillin use in Mexico and Brazil: analysis of the impact of over-the-counter restrictions. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59:105-10.
26. Kliemann BS, Levin AS, Moura ML, Boszczowski I, Lewis JJ. Socioeconomic determinants of antibiotic consumption in the state of São Paulo, Brazil: the effect of restricting over-the-counter sales. *PLoS One* 2016; 11:e0167885.
27. Morgan DJ, Okeke IN, Laxminarayan R, Perencevich EN, Weisenberg S. Non-prescription antimicrobial use worldwide: a systematic review. *Lancet* 2011; 11:692-701.
28. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. *Cad Saúde Pública* 2017; 33:e00126215.
29. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol* 2018; 38:448-53.
30. Tudor Hart J. The inverse care law. *Lancet* 1971; 297:405-12.
31. Ministério da Saúde. Atenção ao pré-natal de baixo risco. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Cadernos de Atenção Básica, 32).
32. Ministério da Saúde. Protocolos de atenção básica: saúde das mulheres. Brasília: Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa; 2016.
33. Ministério da Saúde. Pré-natal e puerpério: atenção qualificada e humanizada. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
34. Ministério da Saúde. Portaria nº 569, de 1º de junho de 2000. Institui o Programa de Humanização no Pré-natal e Nascimento, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). *Diário Oficial da União* 2000; 2 jun.

## Abstract

*Indiscriminate use of anti-bacterial agents during pregnancy can increase antimicrobial resistance and endanger both the mother's and the children's health. Currently, Brazil has the Collegiate Directive Resolution n. 20/2011, which controls prescription and dispensation of anti-bacterial agents. Given this scenario, this study compared the use of anti-bacterial agents by pregnant women participating in the 2004 and 2015 Pelotas (Brazil) birth cohorts, in Rio Grande do Sul, Brazil, considering the regulation issued between the two cohorts. Data were collected in the perinatal period of the two studies. The main outcome was the use of anti-bacterial agents during pregnancy. Prevalence scans were described based on independent variables and differences in percentage points (p.p.) between the two cohorts. The prevalence of anti-bacterial use was 41.9% (95%CI: 40.4; 43.3) in 2004 and 39.2% (95%CI: 37.7; 40.6) in 2015. Considering the pregnant women who reported having infection during pregnancy, a greater reduction in use was observed in 2015, when compared to 2004, in poor women (-15.4p.p., 95%CI: 9.59; 21.20) and in those who had less consultations (-17.1p.p., 95%CI: 2.81; 31.36). Considering total medications, the proportion of anti-bacterial used dropped from 20.6% (95%CI: 19.9; 21.4) in 2004 to 12.6% (95%CI: 12.1; 13.1) in 2015. The reductions found in both the prevalence of use and the proportion of anti-bacterial agents over total medications used may be a reflection of the regulatory policy implemented in 2011.*

*Anti-Bacterial Agents; Pregnancy; Prevalence; Bacterial Drug Resistance; Public Policy*

## Resumen

*El uso indiscriminado de antibacterianos durante el embarazo puede aumentar la resistencia a los antimicrobianos y poner en riesgo la salud de la gestante y del niño. Actualmente, está vigente en Brasil la Resolución de la Dirección Colegiada nº 20/2011, que controla la prescripción y dispensación de antibacterianos. El objetivo de este estudio fue comparar el uso de antibacterianos por gestantes participantes de las cohortes de nacimientos de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, del 2004 y del 2015, considerando la regulación implementada entre las dos cohortes. Se utilizaron los datos recopilados en el período perinatal de los dos estudios. El resultado principal fue el uso de antibacterianos durante el embarazo. Las prevalencias de uso se describieron con base en las variables independientes y diferencias en puntos porcentuales (p.p.) entre las dos cohortes. La prevalencia de uso de antibacterianos fue del 41,9% (IC95%: 40,4; 43,3) en el 2004 y del 39,2% (IC95%: 37,7; 40,6) en el 2015. Teniendo en cuenta que las gestantes que reportaron haber tenido infección durante el embarazo, hubo una mayor reducción de uso en el 2015, en comparación con el 2004, en las gestantes más pobres (-15,4p.p., IC95%: 9,59; 21,20) y en las que consultaron menos (-17,1p.p., IC95% 2,81;31,36). Hubo una reducción en la proporción de antibacterianos usados, considerando la cantidad total de medicamentos del 20,6% (IC95%: 19,9; 21,4) en el 2004 al 12,6% (IC95%: 12,1; 13,1) en el 2015. Las reducciones encontradas, tanto en las prevalencias de uso como en la proporción de antibacterianos sobre la cantidad total de medicamentos utilizados, pueden ser reflejo de la política regulatoria implementada en el 2011.*

*Antibacterianos; Embarazo; Prevalencia; Farmacorresistencia Bacteriana; Política Pública*

Recebido em 13/Jul/2021

Versão final reapresentado em 26/Mai/2022

Aprovado em 01/Jun/2022