



CENTRO UNIVERSITÁRIO LUTERANO DE PALMAS

Recredenciado pela Portaria Ministerial nº 1.162, de 13/10/16, D.O.U nº 198, de 14/10/2016
ASSOCIAÇÃO EDUCACIONAL LUTERANA DO BRASIL

Julyane Linhares Noletto

USO DE ANTIBIÓTICOS NA PEDIATRIA

Palmas - TO

2016

Julyane Linhares Noletto
USO DE ANTIÓTICOS NA PEDIÁTRIA

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina TCC em Ciências Farmacêuticas do curso de Farmácia coordenada pela Profª MSc. Grace Priscila Pelissari, no Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientador: Profª MSc. Elisangela Luíza Vieira Lopes Bassani dos Santos

Palmas – TO

2016

Juliane Linhares Noletto
USO DE ANTIBIÓTICOS NA PEDIATRIA

Monografia apresentada como requisito parcial da disciplina TCC em Ciências Farmacêuticas do curso de Farmácia coordenado pela Profª MSc. Grace Priscila Pelissari, no Centro Universitário Luterano de Palmas (CEULP/ULBRA).

Orientador: Profª MSc. Elisângela Luíza Vieira Lopes Bassani dos Santos

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Professora Orientadora MSc. Elisângela Luíza Vieira Lopes Bassani dos Santos
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Prof. MsC. Luís Fernando Abarello Gellen
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Prof. MsC. Áurea Welter
Centro Universitário Luterano de Palmas – CEULP

Palmas – TO

2016

DEDICATÓRIA

*Dedico essa vitória a minha rainha, amada e querida mãe
Maria Gessy Linhares Damasceno, que superou junto comigo
essa trajetória e hoje tenho o prazer de concedê-la!*

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a DEUS, por proporcionar esta oportunidade de estar realizando essa tão sonhada e importante conquista, pois sem sua permissão nada seria possível.

Quero aqui agradecer duas pessoas mais que especiais na minha vida e que serei eternamente grata, a minha mãe Maria Gessy e ao meu padrasto Oziel José pelo incentivo, luta, em busca de meu grande sonho, os quais devo tudo, pois em nenhum momento mediram esforços para me ajudar, sempre me apoiando nas minhas escolhas, me incentivando e suprimindo todos os recursos necessários durante essa jornada. Obrigada por tudo! Amo vocês.

Não poderia deixar de agradecer a minha irmã Keslyanne (kelly), que presenciou toda essa minha jornada acadêmica, sempre me apoiando, tanto com incentivos como ajuda financeira, obrigada maninha.

Aos meus amigos, que compartilharam comigo todo esse tempo, os que estão mais próximos e os distantes, cada um com sua importância única. Obrigada meus amores!

À minha querida orientadora MSc. Elisângela Luíza V. Lopes Bassani dos Santos, por me acolher e me ajudar na realização desse sonho tão esperado. Obrigada pela paciência, dedicação e apoio. Ao professor estimado Prof. MsC. Luís Fernando Albarello juntamente com Prof. (a) MsC. Áurea Welter pode ter aceitado o desafio de participar da minha banca examinadora.

A minha querida coordenadora MSc. Grace Priscila Pelissari Setti que me recebeu de abraços abertos vindo de outra instituição esteve sempre me apoiando e incentivando durante toda essa trajetória.

Aos meus amados e inesquecíveis mestres, que trilharam esse caminho e me proporcionou um ensinamento de vida. Obrigada, nunca esquecerei de cada um de vocês! Enfim, a todas as pessoas que direta ou indiretamente passaram pela minha vida e hoje celebram comigo essa vitória! OBRIGADA

*“Aquilo que tornamos capazes de fazer através da aprendizagem, aprendemô-lo fazendo-o: é
construindo que nos formamos mestres-de-obra.”*

Aristóteles

RESUMO

NOLETO, Julyane Linhares. **O uso de antibióticos na pediatria**. 2016. 35folhas, Monografia (Graduação em Farmácia), Centro Universitário Luterano de Palmas, Palmas, Tocantins, 2013.

Os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos para crianças e têm como principal característica modificar a microbiota do hospedeiro e do ambiente. Além do mais, uma boa investigação da utilização de antimicrobianos é necessária, pois sua utilização de forma inadequada ou o uso de medicamentos com informações escassas sobre a eficácia, segurança e doses pode estar relacionado à falta de resposta terapêutica ou o maior risco de reações adversas, influenciando diretamente no tratamento das infecções em pacientes pediátricos. Portanto, este presente trabalho tem como objetivo descrever sobre o uso de antibióticos na pediatria a partir de uma revisão bibliográfica. Os estudos demonstram que a maioria dos prescritores prescrevem antibióticos sem levar em conta as características fisiologias, farmacocinéticas, crescimento contínuo, a composição corporal, peso, altura e faixa etária do público pediátrico. Essas peculiaridades são de grande relevância para evitar toxicidade e consequentemente reações adversas que em alguns casos podem ser fatais. O farmacêutico exerce um papel fundamental na prevenção do uso adequado de antibióticos tanto em farmácias e drogarias, seja no âmbito da saúde pública ou privada, porém para que isso aconteça é primordial a interação com os demais profissionais de saúde, com o objetivo principal de promover a saúde do paciente pediátrico.

Palavras-chave: Antibacterianos, Crianças, *Off-label*. Farmacêuticos.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AF Atenção Farmacêutica

BCF Bacilos Não- fermentadores

CFF Conselho Federal de Farmácia

IBGE Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

ICH Conferência Internacional em Harmonização

IgA Imunoglobulina G

IgM Imunoglobulina M

IRA Insuficiência renal aguda

ITU Trato Urinário

NOTIVISA Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária

pH Potencial de Hidrogénio

RN recém-nascido

SINITOX Sistema Nacional de Informações Tóxicos Farmacológicas

OMS Organização Mundial de Saúde

UNICEF Fundo das Nações Unidas para a infância

UTI Unidade de Terapia Intensiva

Vd Volume de distribuição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
2 OBJETIVOS	12
2.2.1 <i>Objetivo Geral</i>	12
2.2.2 <i>Objetivos Específicos</i>	12
3 METODOLOGIA.....	13
4 REFERENCIAL TEÓRICO	14
4.1 Caracterização da Faixa Etária Pediátrica e Dados Demográficos.....	14
4.2 Características Imunológicas e Fisiológicas das Crianças	14
4.3 Farmacocinética Pediátrica.....	16
4.3.1 <i>Absorção</i>	16
4.3.2 <i>Distribuição</i>	17
4.3.3 <i>Biotransformação</i>	18
4.3.4 <i>Eliminação</i>	19
4.4 Antibioticoterapia Pediátrica	19
4.5 Riscos do Uso de Medicamentos em Crianças	22
4.6 Papel do Farmacêutico.....	25
5 CONCLUSÃO.....	28
6 REFERÊNCIAS	29

1 INTRODUÇÃO

A infância é uma fase de grandes mudanças, principalmente em relação à maturação fisiológica ou em função do grau de crescimento, peso, altura, composição corporal, características fisiológicas, como a quantidade de água presente no corpo e do estado nutricional (MENEZES, 2014).

Esses fatores acabam afetando os processos farmacocinéticos dos medicamentos administrados, fazendo-se necessárias adaptações na terapia medicamentosa sem estudos específicos sobre a efetividade e segurança para crianças e neonatos em decorrência disso (ABREU FERREIRA et al., 2012; LOUREIRO et al., 2011; MENEZES, 2014).

A Organização Pan-Americana da Saúde (2002), estima que cerca de 59% dos 56,5 milhões anuais de mortes são decorrentes de problemas relacionados às doenças respiratórias. Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que cerca de 13 milhões de crianças de 0 – 5 anos morrem por causa de doenças do aparelho respiratório e 95% delas em países em desenvolvimento. (AMORIM et al., 2012).

O aparelho respiratório é um dos sistemas que mais necessita de investigação terapêutica, muito devido à falta de fármacos aprovados para a população pediátrica (Ribeiro 2011). A pneumonia é responsável por levar a morte nas Américas, cerca de 2 a 3% das crianças entre 0 a 5 anos. As infecções respiratórias também estão relacionadas com a principal causa de indicação de antibióticos para crianças, podendo carregar vários prejuízos novos (PAGANOTTI et al., 2013 *apud* BENGUIGUI, 1999).

De acordo com Ribeiro et al. (2013) em um estudo realizado no Serviço de Urgência Pediátrico em Portugal foram analisadas no total 4.317 crianças, sendo que 400 crianças receberam antibióticos pela via oral sendo eles: amoxicilina, amoxicilina em associação com o ácido clavulânico, cefuroxime, macrolídeos e flucloxacilina, sendo prescrito respectivamente, para os seguintes tratamentos: otite aguda, amigdalite aguda, pneumonia e infecções respiratória superior.

Vários países registraram uma taxa de prescrição de regime *off-label* de 11 a 68%, porém 90% das crianças recebem pelo menos uma prescrição de medicamento *off-label* (RIBEIRO, 2011). Esses fatores acabam afetando os processos farmacocinéticos dos medicamentos administrados, fazendo-se necessárias adaptações na terapia medicamentosa sem estudos específicos sobre a efetividade e segurança para crianças e neonatos em decorrência disso (ABREU FERREIRA et al., 2012).

A criança e o RN são os mais afetados pela carência de informação sobre a segurança

e eficácia, além disso, as prescrições são feitas na forma de erro e tentativa para verificar qual o melhor esquema terapêutico, porém isso é muito preocupante e cada paciente deve ser analisado separadamente em relação aos benefícios e riscos. O Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológico (SINITOX) mostrou no seu dado que os medicamentos no ano de 2007 foram responsáveis por (30,56%) de casos de intoxicação humana, as crianças de até 14 anos são as que mais se intoxicaram, ou seja, em (40,40%) dos casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007; PAULA et al., 2011).

Portanto, este trabalho pretende avaliar o uso de antibióticos em crianças, devido a uma deficiência de medicamentos disponíveis no mercado específicos para o público pediátrico, essa carência está relacionada ao pouco interesse da indústria farmacêutica, e os impasses causados por questões éticas ligadas aos ensaios clínicos em crianças e adolescentes o que infelizmente os expõe a inúmeras RAM e/ou ineficácia terapêutica.

2 OBJETIVOS

2.2.1 Objetivo Geral

Expor a utilização de antibióticos na pediatria.

2.2.2 Objetivos Específicos

- Analisar as características farmacocinéticas e imunológicas das crianças;
- Esboçar as consequências da utilização incorreta dos antibióticos na pediatria
- Explanar o papel do farmacêutico na contribuição da promoção da saúde.

3 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de literatura, realizada a partir de um levantamento bibliográfico de periódicos científicos, monografias, dissertações e livros.

A pesquisa bibliográfica foi realizada no período compreendido entre agosto à novembro de 2016, nas bases eletrônicas de dados do Google Acadêmico, SciELO e Biblioteca Virtual da USP, sendo utilizado como critérios de inclusão para seleção, terem sido publicados na literatura nacional e internacional, no período de 1999 à 2015 e possuírem os descritores: antibióticos, pediatria, crianças. Foram excluídos todos os publicados que não tinham relação aos critérios de inclusão.

4 REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Caracterização da Faixa Etária Pediátrica e Dados Demográficos

De acordo com a Lei 8.069 de 13 de julho de 1990, define-se criança a pessoa com até doze anos de idade incompletos (BRASIL, 1990). Já a Organização Mundial de Saúde (OMS) preconiza para atendimento pediátrico público, que seja adotada a faixa etária de 0 a 19 anos e 11 meses (OMS, 2009).

A Conferência Internacional em Harmonização (ICH), responsável pelo registro técnico de fármacos em seres vivos, estabelece os seguintes critérios para classificação pediátrica: recém-nascido (RN) (0 a 27 dias), lactente (28 dias até 23 meses), criança (2 a 11 anos) e adolescentes (12 a 17 anos), nesta classificação é possível separar diferentes grupos na população infantil. Alguns desses apresentam similaridades, no que diz respeito ao crescimento e ao desenvolvimento fisiológico e intelectual (AFONSO, 2013; MENENZES, 2014; OMS, 2009).

Desde o seu nascimento até a idade adulta, a criança passa por várias etapas de desenvolvimento, tanto no seu aspecto físico, como na percepção, cognitiva, social e emocional. Nenhuma criança apresenta o mesmo ritmo de desenvolvimento, portanto qualquer classificação da população pediátrica em categoria não deixa de ser inadequada (AFONSO, 2013).

Segundo o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2010 haviam 39 milhões, 25 mil e 835 crianças de 0 a 12 anos no Brasil, sendo uma estimativa equivalente a 20% (vinte por cento) de toda a população brasileira (IBGE, 2010).

O Fundo das Nações Unidas para a infância (UNICEF) informa que o Brasil tem uma população estimada em 201,5 milhões de pessoas, dentre elas 59,7 milhões têm menos de 18 anos de idade (UNICEF, 2013).

De acordo com cada faixa etária, a criança tem carência imunológica e fisiológica que acarretam vários tipos de doenças provocados por agentes infecciosos oportunistas, devido a sua baixa defesa imunológica.

4.2 Características Imunológicas e Fisiológicas das Crianças

A defesa do organismo contra agentes patológicos é uma das principais características do sistema imunológico. Normalmente o processo de crescimento do sistema imune na

infância inicia-se na vida uterina e vai se desenvolvendo até a adolescência, quando atinge amadurecimento semelhante ao do adulto (FERREIRA, 2011).

Os níveis séricos da Imunoglobulina G (IgG) encontram-se diminuídos no RN eles sendo que foram adquiridos lentamente através da passagem transplacentária. Essa diminuição é provocada pelo catabolismo que se inicia por volta do quarto mês de vida, indo até o oitavo mês na grande maioria dos lactentes. Sabe-se que os lactentes apresentam níveis séricos de Imunoglobulina A (IgA), a principal imunoglobulina presente nas mucosas do trato respiratório e gastrointestinal, reduzidos o que pode facilitar a proliferação e penetração de agentes patógenos, sendo alguns deles responsáveis pelas manifestações clínicas das doenças respiratórias, as quais afetam crianças de várias idades, sobretudo os menores de dois anos de idade. Entre esses patógenos citados destacam-se bactérias como o *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* e que, normalmente causam algumas infecções respiratórias juntamente com diferentes vírus, levando ao surgimento de doença respiratória grave e preocupante, difícil para o restabelecimento da saúde na maioria dos casos (JÚNIOR, 2009; SILVA et al., 2012).

Outro estudo de Silva et al., (2012), mostra que no Brasil, as doenças respiratórias provocadas por alguns agentes patógenos na infância são importantes causas de morbimortalidade entre as crianças menores de cinco anos. Estima-se que 25% a 33% do total das mortes observadas nos cinco primeiros anos de vida sejam causados por infecções respiratórias agudas e seus agravantes, essas doenças respiratórias representam 5% a 8% do total de óbitos em países em desenvolvimento.

As crianças apresentam algumas particularidades fisiológicas em sua composição corporal em relação aos adultos. A composição corporal varia de acordo com a quantidade de gordura e das proteínas plasmáticas presentes. A água está entre os aspectos corporais que mais apresentam volume, correspondendo à cerca de 80% do peso de um RN. Com o crescimento ocorre uma diminuição, atingindo 55% quando adulto. Porém essa variação de água corporal determinará a necessidade de ajuste e adequação de fármacos nas crianças em relação aos adultos (AFONSO, 2013; SAAVEDRA et al., 2008; SANTOS, 2009).

Em decorrência da diminuição da porcentagem da água corporal, cresce a quantidade de gordura, normalmente no RN corresponde a aproximadamente cerca de 15% do peso e no final do primeiro trimestre se duplica (SANTOS, 2009).

No início do primeiro ano de vida de uma criança e conseqüentemente durante seu desenvolvimento fisiológico, existem alguns critérios que interferem de forma significativa na farmacocinética, pH gástrico (devido a baixa secreção de ácido pela mucosa) e motilidade

gastrintestinal elevados deficiência da função hepática e consequentemente à menor biodisponibilidade dos medicamentos (ABREU FERREIRA et al., 2012; BISSON, 2007; GONÇALVES, 2006; MAGALHÃES, 2013; PEREIRA, 2011).

Dessa forma as crianças têm algumas vulnerabilidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam com o crescimento, e as tornam vulneráveis a utilização do medicamento (BISSON, 2007; RANG et al., 2007).

De forma geral, os prescritores prescrever o tratamento farmacológico com base em sua experiência, indicação de algum representante de laboratório, decidindo com isso sobre as indicações, dosagens e formulações. Desta maneira os profissionais devem considerar as características fisiológicas e imunológicas da criança de acordo com o seu desenvolvimento e em especial as que envolvem os perfis farmacocinéticos dos medicamentos tais como: absorção, distribuição, biotransformação e excreção, sendo esses que podem sofrer grandes diversidades nesta população.

4.3 Farmacocinética Pediátrica

A farmacocinética é uma das áreas da farmacologia responsável pelo estudo e conhecimento dos processos que envolvem as etapas que vão desde a absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos fármacos e dos seus derivados metabólicos (RANG et al., 2007).

O seu estudo é de extrema importância para conhecer o regime terapêutico e posológico dos medicamentos e também serve para compreender as implicações das mudanças fisiológicas que ocorrem nas crianças e a sua repercussão na terapia medicamentosa (MENEZES, 2014; RANG et al., 2007).

Alguns fatores como peso, idade e estatura devem ser analisados no momento da escolha da terapia medicamentosa para se atingir os efeitos desejados e reduzir a toxicidade, garantido com isso a eficácia do medicamento e promovendo o seu uso apropriado (BELELA et al., 2011; BISSON, 2007; GONÇALVES, 2006; PEREIRA, 2011).

Ter conhecimento sobre a farmacocinética pediátrica é fundamental para a escolha do o melhor agente terapêutico, assim como compreender as modificações fisiológicas que ocorrem no público infantil e sua consequência na farmacoterapia.

4.3.1 Absorção

Existem diferentes vias utilizadas para a posologia de fármacos, porém as mais frequentes são as vias extra vasculares. Um determinado agente terapêutico administrado pela

via oral terá que ultrapassar barreiras químicas, mecânicas e biológicas para ser absorvido. Desta maneira, as alterações nas superfícies de absorção das mucosas gástricas e intestinais nas crianças, podem influenciar de maneira significativa a biodisponibilidade dos fármacos (MENEZES, 2014; SANTOS, 2009).

A maioria dos fármacos destinados para crianças são administrados pela via oral. Alterações do pH nos variados segmentos do trato gastrointestinal podem afetar tanto a estabilidade como o grau de ionização de um determinado fármaco utilizado, desse modo influencia a quantidade de princípio ativo disponível para absorção. Na vida embrionária, o pH gástrico é relativamente alto, como consequência da reduzida produção basal de ácido e do volume total das secreções gástricas (AFONSO, 2013; GONCALVES, 2006; MENEZES, 2014; SAAVEDRA et al., 2008).

Caracteristicamente, no neonato, o esvaziamento gástrico e o movimento peristáltico são incertos, estes fatores também influenciam a quantidade de fármaco presente em toda a superfície da mucosa do intestino delgado e consequentemente no organismo (SAAVEDRA et al., 2008; SANTOS, 2009).

Dependendo de cada faixa etária pediátrica algumas variáveis influenciam a velocidade de absorção dos fármacos administrados pela via oral: características fisiológicas das crianças como pH gástrico, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e algumas peculiaridades inerentes ao medicamento como suas propriedades físicas e químicas (MENEZES, 2014).

4.3.2 Distribuição

O fármaco após ser absorvido se liga às proteínas plasmáticas o que influencia o seu perfil de distribuição. Além disso, a fração livre do fármaco pode espalhar-se para o compartimento vascular para outros fluidos corporais e demais órgãos e tecidos, sendo o grande responsável pela efetividade da droga no organismo de uma criança (MENEZES, 2014; SANTOS, 2009; SAAVEDRA et al., 2008).

Para o medicamento ser distribuído no nosso organismo vários fatores interferem como: quantidade de água e gordura corporal que o indivíduo possui, a permeabilidade das membranas, como o fármaco irá se ligar às proteínas plasmáticas, de fatores relacionados com a fisiologia do paciente como o débito cardíaco e fluxo sanguíneo. Entretanto, é preciso diferenciar as variáveis, porque desde a vida embrionária até a fase adulta, o indivíduo passa por mudanças expressivas no organismo (AFONSO, 2013; MENEZES, 2014).

O RN possui uma peculiaridade diferente da fase adulta, porque a proporção de água total varia entre 80-70% do peso, vai diminuindo com o decorrer da idade chegando até aos 55%, no adulto normal. Desta maneira, no RN, o volume de distribuição (Vd) para fármacos hidrossolúveis, como no caso alguns aminoglicosídeos, é maior, e, conseqüentemente, as doses para serem efetivas terão que ser menores, aumentando progressivamente na idade adulta (AFONSO, 2013; MENZES, 2014).

Como visto anteriormente a proporção de água corporal é um fator muito relevante quanto à utilização de fármacos hidrossolúveis. Já em relação aos fármacos lipossolúveis o mesmo não acontece para os quais outros fatores terão que ser analisados, sendo de particular relevância a imaturidade da barreira hemato-encefálica em crianças (AFONSO, 2013; MENEZES, 2014; SAAVEDRA et al., 2008).

Entretanto, na criança os níveis das proteínas plasmáticas (albumina e alfa- 1 glicoproteína ácida) encontram-se diminuídos e podem impedir a distribuição adequada dos fármacos no organismo, portanto um medicamento que se mostra em nível terapêutico adequado para adultos em crianças pode ter concentrações tóxicas.

4.3.3 Biotransformação

A maioria dos fármacos precisa sofrer biotransformação, tornando suas composições mais polares e hidrossolúveis, para serem eliminados mais facilmente pelas vias renais, biliar ou pulmonar. Assim sendo os pró-fármacos necessitam ser biotransformados em metabólitos ativos, para que tenham ação terapêutica (MENEZES, 2014).

O fígado possui funções específicas, sendo responsável pelo metabolismo dos fármacos, mas age também em conjunto com os pulmões, rins e o trato gastrointestinal, órgãos importantes para a biotransformação. Esta ocorre através do sistema metabolizador citocromo P450, onde a degradação das sulfotransferases e n-acetiltransferases originam metabólitos inativos mais polares e hidrossolúveis (RANG et al., 2007; SAAVEDRA et al., 2008; SANTOS, 2009; SILVA, 2012).

A família do citocromo P450 é um grupo de enzimas que contém o grupamento “heme” responsável por catalisar algumas substâncias lipofílicas. Essas enzimas apresentam diferentes graus de ativação durante o crescimento e desenvolvimento da criança, desde a vida fetal até a idade adulta. Nos RN encontram-se diminuídas as ações do citocromo P450, mas elas vão aumentando de acordo com a idade. Todavia, tanto a indução como a inibição farmacológica dessas isoenzimas podem exigir um maior rigor na terapia medicamentosa e eventual ajuste da posologia, de forma a serem obtidos níveis terapêuticos satisfatórios,

evitando possíveis toxicidades do fármaco (MENEZES, 2014; RANG et al., 2007; SAAVEDRA et al., 2008; SANTOS, 2009; SILVA, 2012).

4.3.4 Eliminação

A eliminação dos fármacos e metabólitos, através do sistema urinário, é reduzida devido à imaturidade anatômica e funcional dos rins no RN. Este órgão é considerado imaturo no nascimento, essa imaturidade que consequentemente reflete na capacidade de filtração glomerular como a função tubular. A maturidade da função renal é dinâmica e começa com a diferenciação celular na vida fetal e se desenvolve entre os 6 e 12 meses de idade completamente (MENEZES, 2014; RANG et al., 2007; GONÇALVES, 2006; SAAVEDRA et al., 2008; SILVA, 2012).

Desta forma, as meias-vidas de eliminação renal e hepática de fármacos são maiores na primeira infância do que em adultos (RANG et al., 2007). O desenvolvimento final da função renal se dá aproximadamente até o terceiro ano de idade (BISSON, 2007; RANG et al., 2007; SILVA, 2012).

A eliminação renal depende da regulação entre os processos de filtração, secreção e reabsorção que possuem tempos de maturação diferentes, sendo difícil prever a depuração renal de medicamentos que são eliminados por mais de um mecanismo (AFONSO, 2013; SAAVEDRA et al., 2008).

Como vimos, deve-se elaborar um esquema individualizado de tratamento de modo apropriado, levando em conta a idade do paciente pediátrico e, portanto, o seu grau de maturação renal. Esses fatores afetam significativamente o tempo de meia-vida dos fármacos, gerando variações significativas aos valores encontrados aos adultos.

4.4 Antibioticoterapia Pediátrica

A Resolução RDC nº. 44 da ANVISA define o termo antibiótico como qualquer substância que impeça a multiplicação de agentes infecciosos ou microrganismos, ou que elimine os agentes responsáveis pela disseminação da infecção (BRASIL, 2010).

Os antibióticos pertencem a um grupo específico de fármacos, que os diferencia dos demais uma vez que podem modificar a microbiota do hospedeiro e do ambiente mesmo quando usado corretamente. O uso racional de antibióticos envolve, pois, a escolha do agente adequado na posologia correta, com menor risco de reações adversas, o uso adequado desta classe previne o aparecimento de cepas resistentes e proporciona uma redução na pressão de seleção desses microrganismos (GONÇALVES, 2006; RANG et al., 2007; SILVA, 2012).

Na pediatria os antibióticos estão entre os medicamentos mais prescritos. Aproximadamente cerca de 35% das crianças internadas em hospitais recebem antimicrobianos. De um modo geral, quase a metade de todos os antibióticos são receitados de forma errada, sem levar em conta as características farmacocinéticas e fisiológicas da criança. Há razões para preocupações sobre o uso excessivo de antibióticos, uma vez que favorece o aumento de microrganismos resistentes, efeitos adversos, custos altos e na ineficácia do tratamento (GONCALVES, 2006; MONREAL et al., 2009).

Após a análise de 2.745 prescrições médicas pediátricas, Souza (2012) em uma unidade de Saúde de Leopólis - PR, pôde observar que em 725 delas, havia pelo menos um antibiótico, o que corresponde a (26,5%). Os antimicrobianos mais prescritos foram: amoxicilina (32%), amoxicilina associada ao clavulanato (6%) e penicilina (6%) para o tratamento de faringoamigdalite; a azitromicina (23%) era a opção de escolha quando se objetivava a praticidade e melhor adesão ao tratamento; a cefalexina (15%) era reservada para o tratamento de insuficiência renal aguda (IRA) em pacientes alérgicos às penicilinas. Para infecções do trato urinário o ciprofloxacino representou (7%) seguido pelo cotrimoxazol (6%) para infecções respiratórias e a neomicina (5%) utilizada em curativos.

Em um outro estudo realizado em crianças com a faixa etária de 0 até 10 anos no município de Sorocaba - SP, os grupos de antibióticos mais prescritos foram representadas pelas penicilinas (45,1%), independentemente da infecção presente, seguidas pelas cefalosporinas (26,4%), quinolonas (14,65%) e por último as sulfas e macrolídeos (DEL FIOLE et al., 2010).

Um estudo realizado por Fegadolli et al., (1999), em uma unidade de saúde de Araraquara – SP, demonstrou que as morbidades em que mais se prescreveram antibióticos foram às doenças respiratórias (38,3%), sendo que (67,3%) destas morbidades eram de infecções respiratórias agudas.

Já Bernardo et al., (2012) demonstraram em uma revisão bibliográfica a eficácia de associações de esquemas terapêuticos com os seguintes antibióticos: cefotaxima ou ampicilina associada ao sulbactam seguido de ampicilina associada com cloranfenicol, e penicilina benzatina em conjunto com o cloranfenicol e ceftriaxona, para o tratamento de meningite bacteriana em crianças.

As infecções do trato urinário (ITU) são muito comuns na infância em função da imaturidade do controle sobre o esfíncter uretral, os meninos são os mais propícios nos primeiros dois a três meses de vida porque possuem o canal uretral maior o que gera armazenamento de urina e consequentemente favorece o crescimento de microrganismos,

depois dessa faixa etária as meninas são as acometidas, pois fatores culturais interferem na micção feminina. Nacheff et al., (2007) em um estudo realizado no banco de dados do Medline analisaram o melhor esquema terapêutico para a ITU em crianças. Neste estudo eles iniciaram com a ceftriaxona para o tratamento de ITU via IM, já em neonatos, o tratamento foi com penicilinas e aminoglicosídeos e/ou associados às cefalosporinas de terceira geração (ampicilina + gentamicina ou ampicilina + amikacina + ceftriaxona).

Em outro estudo realizado por Correia et al., (2015) em um hospital pediátrico terciário, realizados em crianças com infecções retro e laterofaríngeas, neste estudo foram analisadas 23 crianças com infecções retro e laterofaríngeas na média de idade 4 anos; cerca de (57%) tiveram infecções retrofaríngeas, (9%) infecções laterofaríngeas e (35%) ambos os casos, sendo que todos os pacientes fizeram a terapia medicamentosa com antibióticos endovenoso. Os antibióticos mais utilizados para o tratamento foram a associação de penicilina G cristalina + Clindamicina (30%) e a ceftriaxona + Clindamicina (9%), porém foram prescritos outros antibióticos sendo a cefotaxima, a gentamicina, o metronidazol e a flucloxacilina em diferentes associações.

Siebel et al., (2012) em uma unidade de oncologia pediátrica, com crianças de 0-18 anos de idade, avaliaram a terapia medicamentosa de 28 pacientes quanto ao uso de antibióticos associados com os antineoplásicos, e verificaram que cerca de (82,14%) dos pacientes fizeram uso de antibióticos, porém os autores não relataram quais foram os antibióticos utilizados.

As maiores causas de morte e morbidade em pacientes pediátricos são consequências das infecções respiratórias agudas, sendo a pneumonia a grande vilã. Em um estudo realizado por Jock et al., (2007), em uma enfermaria pediátrica do hospital Nossa Senhora da Conceição, Santa Catarina, crianças em idades entre 0-14 anos, com o diagnóstico de pneumonia, o tratamento consistiu na utilização de amoxicilina associada com a benzilpenicilina.

Em um estudo realizado por Marchetti et al., (2010) sobre as classes de antibióticos mais prescritos para pacientes pediátricos em um hospital do norte do Espírito Santo, do total de 3.130 receitas analisadas, cerca de 2.719 (86,9%) apresentavam pelo menos um antibiótico. Os mais prescritos pela classe médica foram às penicilinas (19,3%), cefalosporinas (10,1%) e aminoglicosídeos (9,8%).

Já em um estudo realizado em drogarias de Aparecida de Goiânia – GO (2012), foram analisadas 226 prescrições médicas infantis, sendo as classes de antibióticos divididos em 5 grupos distintos, penicilínicos, cefalosporínicos, macrolídeos, sulfametoxazol, e tetraciclina.

Neste estudo, observou-se que a grande maioria dos antibióticos prescritos foi amoxicilina em associação com ácido clavulânico (34%), seguido por azitromicina (24%), amoxicilina isolada (17%), cefaclor (10%), entre outros (VIANA, 2012).

Esses estudos reforçam o uso exacerbado de antibióticos pela pediatria, que expõem os pacientes às RAM, interações medicamentosas e à resistência bacteriana.

4.5 Riscos do Uso de Medicamentos em Crianças

A associação de dois ou mais antibióticos pode ser necessária em alguns casos, entretanto, deve-se observar o risco do aparecimento de interações medicamentosas, microrganismos resistentes principalmente às gram-positivas e reações adversas (MAGALHÃES, et al., 2013).

Alguns estudos mostram que a amoxicilina, isolada ou associada ao clavulanato é predominantemente utilizada na pediatria. Esse emprego demasiado é responsável pelo aumento dos efeitos adversos em crianças. A superdosagem da amoxicilina pode gerar efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia, o que frequentemente leva à interrupção do tratamento (MARQUIOTI et al., 2015).

O sulfametoxazol associado à trimetoprima também provoca distúrbios gastrointestinais, cefaleia, tonturas, distúrbios mentais e visuais. A cefalexina bastante utilizada em crianças não fica atrás em relação a eventos adversos em doses elevadas podendo provocar hematúria, diarreia, dores epigástricas, náuseas e vômitos (MARQUIOTI et al., 2015; PAGANOTTI et al., 2013).

Em outro estudo realizado por Santos (2002), no hospital infantil Albert Sabin em Fortaleza - CE, foram analisadas as reações adversas oriundas da administração de medicamentos em crianças. Foram avaliados as prescrições de 272 crianças, o grupo terapêutico que mais provocou reações adversas (RA) foram os antibióticos de uso sistêmico (53,2%) as reações adversas foram consideradas leves ou moderadas em cerca de (97,9%) dos casos, (57,5%) consideradas prováveis e a grande maioria foi dose independente com (55,3%) dos casos.

Já Santos et al., (2009), em um estudo envolvendo a população pediátrica internada hospital Universitário de Porto alegre - RS, acompanharam 3.726 pacientes, a média de idade foi de 6,4 anos, os medicamentos mais relacionados às RA foi a vancomicina com cerca de (16,2%) a pele dos pacientes foi a parte mais afetada em (35,8%), desenvolveram rash cutâneo (24%), sendo a reação mais citada .

Em outro estudo realizado por Santos (2002), no hospital infantil Albert Sabin em Fortaleza - CE, foram analisadas as reações adversas oriundas da administração de medicamentos em crianças. Foram avaliados as prescrições de 272 crianças, o grupo terapêutico que mais provocou reações adversas (RA) foram os antibióticos de uso sistêmico (53,2%), as reações adversas foram consideradas leves ou moderadas em cerca de (97,9%) dos casos, (57,5%) consideradas prováveis e a grande maioria foi dose independente com (55,3%) dos casos.

Em estudo realizado por Grillo et al., (2013) na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica e em Unidades Oncológicas Infantis de Porto Velho, (RO) avaliou-se os resultados de 313 antibiogramas e culturas, realizadas nas próprias unidades de saúde cerca de 60 (19%) apresentou crescimento bacteriano, 253 resultaram em ausência de crescimento. Quando comparado à análise da resistência bacteriana, os bacilos não fermentadores (BNF) mostraram-se sensíveis à amicacina e o imipenem, respectivamente, em 70 (6%) em relação aos demais antibióticos aztreonam (75%), cloranfenicol (88,2%), cefotaxina (91,7%), ceftriaxona (92,3%) e cotrimoxazol (100%). Já o cotrimoxazol e a amoxicilina associada ao ácido clavulânico tiveram índices altos, (75%) e (84,6%) respectivamente. Entretanto, as cefalosporinas de terceira geração cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima inibiram o crescimento da cepa de *Escherichia coli*, na seguinte ordem (61,5%, 60% e 50%).

Quando o medicamento é prescrito para uma determinada faixa etária diferente da aprovada, o prescritor geralmente acaba ultrapassando o limite da dose recomendada aos pacientes pediátricos. Para prescrever um determinado medicamento para esse público o médico leva em consideração apenas o peso da criança. De acordo com as informações contidas no Formulário Terapêutico Nacional, a simples extrapolação de doses, pensando somente no peso corporal, não tem nenhuma garantia de segurança e eficácia do tratamento, podendo levar a vários problemas. O médico ao prescrever um medicamento precisa analisar as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre as crianças e os adultos. Todavia o prescritor normalmente escolhe o tratamento com base na sua experiência clínica (AFONSO, 2013; RIBEIRO, 2011).

Existe no mercado farmacêutico uma falta enorme de formulações e concentrações adequadas para a faixa etária pediátrica (BRASSICA, 2009). Todavia, neste caso algumas classes farmacêuticas só estão acessíveis nas formas sólidas tornando difícil o tratamento pediátrico. Assim, o uso de comprimidos ou cápsulas para o preparo de formulações líquidas, ajustáveis para o público pediátrico, é um risco, porque não possuem informações acerca da estabilidade físico-química, microbiológica e biodisponibilidade, além de poder originar erros

de medicação, uma das principais causas de eventos adversos e intoxicações (AFONSO, 2013; COSTA, 2009).

O termo *off-label* se aplica à indicação de medicamentos de forma diferente daquela recomendada e autorizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (AFONSO, 2013; ANVISA, 2005; SANTOS, 2009). Como dito anteriormente, o medicamento *off-label* pode se referir aos medicamentos que são prescritos de maneira diferente do descrito na bula, em relação à faixa etária, à dose, à posologia, duração do tratamento, via de administração ou a indicação para uso em crianças (ABREU FERREIRA et al., 2012; AFONSO, 2013; GONCALVES, 2006; GONÇAVES, 2015; RIBEIRO, 2011).

No Brasil, a ANVISA informa que todo medicamento que é registrado recebe autorização de uso por esse órgão regulamentador. Entretanto, sabe-se que o médico pode querer prescrever um fármaco para uma condição patológica que não foi encontrada na bula ou diferente daquela que foi aprovada. Todavia, isso não é caracterizado como uso errado e sim como não aprovado (ANVISA, 2005).

Porém, o conceito de medicamentos não aprovados para crianças envolvem vários quesitos e conceitos ainda não elucidados, que vem causando mudanças no termo. Ademais esse termo não aprovado ou não licenciado, significa tanto para medicamentos não aprovados usados de forma geral, como medicamentos não aprovados para o público pediátrico; ou não recomendando em crianças, ou ainda alguns medicamentos que foram produzidos ou alterados em hospitais que não possuem uma dosagem recomendada para a pediatria (ABREU FERREIRA et al., 2012; GONCALVES, 2006; PAULA et al., 2010).

O uso de medicamento no público pediátrico de forma *off-label* pode ser pouco seguro, porque não existem evidências ou estudos que comprovem sua utilização. Todavia, a classe médica é confrontada com os dilemas de prescreverem medicamentos para estas crianças sem a devida informação sobre a sua segurança e eficácia terapêutica ou, simplesmente, abandonarem seus pacientes sem a terapia medicamentosa, que é na maioria das vezes indispensável (GONCALVES, 2015; RIBEIRO, 2011).

Ribeiro (2011) avaliou em um estudo realizado em uma unidade de Urgência Pediátrica do Hospital Cova da Beira em Covilhã, Portugal, um total de 700 prescrições envolvendo crianças com idades entre 4 dias e 18 anos. Do total de 724 fármacos prescritos para esse público alvo, 32,2% eram *off-label*, neste mesmo estudo analisou-se que pelo menos um fármaco foi utilizado em regime *off-label* em 28,1% na população pediátrica estudada, o que equivale a cerca de 46,1% das 427 das crianças que tiveram medicamentos prescritos.

Já no estudo realizado no Brasil, em uma unidade de pediatria de um hospital público de Fortaleza - CE avaliou-se as prescrições médicas, onde no total de 33,3% possuía itens *off-label*, cerca de 27,1% com pelo menos um item considerado *off-label*; 5% possuíam mais de dois itens prescritos. Quando comparado à faixa etária submetida ao uso de medicamentos *off-label*, foi observado que as crianças com idade superior ou igual a 01 mês de vida até 01 ano de idade 40,8% foram as mais expostas ao uso de medicamentos *off-label*. Porém as crianças entre 06 a 12 anos de idade, cerca de 44% foram as que mais receberam medicamentos não licenciados (LOUREIRO et al., 2013).

O outro estudo realizado em uma UTI pediátrica de um hospital de Belo Horizonte MG analisou cerca dos 1.054 itens de prescrição, (23,4%) de uso *off-label*. No total de 73 pacientes, (86%) receberam ao menos um medicamento de uso *off-label*. Quando comparados pela faixa etária, os pacientes que mais receberam prescrições de medicamentos *off-label* (83,3%) tinham menos de dois anos de idade (ABREU FERREIRA et al., 2012).

Diante das informações citadas percebe-se a necessidade da atuação intensiva do profissional farmacêutico junto aos pacientes pediátricos.

4.6 Papel do Farmacêutico

No cenário da profissão farmacêutica, o grande desafio é a participação do farmacêutico nas decisões sobre uso adequado de antibióticos. Porém, devido à inacessibilidade médica o profissional farmacêutico não se sente apto a discutir com o mesmo sobre a escolha adequada do antibiótico, ou alteração da posologia, tempo de duração do tratamento e esquema terapêutico (BISSON, 2007).

A atenção farmacêutica é estabelecida como a provisão responsável pelo tratamento terapêutico com o objetivo de alcançar resultados satisfatórios que melhorem a qualidade de vida do paciente. Na verdade trate-se de uma prática recente da função do farmacêutico, sempre priorizando a orientação e o acompanhamento farmacoterapêutico. Podem ser praticadas algumas intervenções farmacêuticas diante da identificação de potenciais riscos envolvendo o uso de antibióticos e a prevenção da resistência bacteriana. Sempre alertando sobre as reações adversas, monitorando a terapia medicamentosa, e detectando a presença de erros na medicação (DE ALMEIDA et al., 2015; FRANCO et al., 2015; NUNES et al., 2008).

Entretanto Brandão (2011) salientou que o Conselho Federal de Farmácia (CFF), dispõe sobre as atribuições do farmacêutico no controle de antibióticos e na sua dispensação de forma correta. Essa resposta foi devido à lacuna que o próprio CFF deixou quando elaborou a Resolução RDC 44/10. Na anterior ele não previa a Atenção Farmacêutica ao

paciente que utiliza antibióticos, esta resolução faz menção somente da função do farmacêutico relacionada à escrituração desses medicamentos no SNGPC (Sistema Nacional de Gerencia de Produtos Controlados). Vale lembrar que a atuação do farmacêutico é de fundamental importância no uso racional de antibióticos, orientando o paciente sobre a forma correta da utilização do antibiótico e a posologia adequada de acordo com cada faixa etária.

Destaca-se, ainda no estudo de Franco (2015) que entre as atribuições do farmacêutico atuantes em drogarias e farmácias, esta a orientação sobre o uso adequado de antibióticos, avaliando a prescrição médica quanto à ocorrência de possíveis interações medicamentosas e eventos adversos. Ressalta-se a importância das ações de educação continuada, sempre informando quanto ao modo de uso dos antibióticos, sobretudo alertando sobre a posologia da terapia, obedecendo aos horários preconizados pelo médico ou, a forma correta de armazenamento e conservação do medicamento. Sempre que possível deve-se informar ao Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA) os casos de eventos adversos e queixas técnicas que atrapalhem o tratamento terapêutico e além de realizar treinamento adequado dos funcionários sobre a dispensação de antibióticos.

Em um estudo realizado em uma unidade básica de saúde no interior do Estado de São Paulo foi avaliada a impactação da Atenção Farmacêutica (AF) sobre o uso de antibióticos. Foi realizada uma análise das prescrições comparando o uso de antibióticos no período de um ano antes e após à implantação do programa de AF. Verificou-se que houve uma redução de fármacos nas prescrições médicas de antibióticos, antes da prática eram 18.023 e depois passou para 17.864 medicamentos. Houve uma diminuição também no número de antibióticos, principalmente os de segunda escolha, muito utilizados em situações especiais. Outro fator que chamou a atenção foi situação das crianças de 0 a 13 anos que representou 59,9% dos casos de prescrições de múltiplos antibióticos nesse mesmo período (NETO et al., 2011).

Ricieri et al., entre 2010 e 2011, em uma UTI cardíaca pediátrica de Curitiba- Paraná, avaliaram a inserção do farmacêutico na equipe assistencial da UTI pediátrica e os serviços do controle de infecção, atuando sobre o uso de antibióticos, antes e depois da implantação desta equipe assistencial. Foram analisadas 589 indicações de antibióticos de amplo espectro para pacientes internados na UTI, observando-se que no ano com intervenções houve uma redução de prescrição de antibióticos, isto também refletiu na prescrição de antibióticos de amplo espectro. Após as medidas de intervenção frequentemente feitas pelos farmacêuticos, alguns antibióticos indicados para infecções bacterianas apresentaram uma melhor resposta entre 7 a 14 dias, e com as intervenções o tratamento teve êxito em 10 dias. O estudo mostrou que o

resultado mais expressivo foi o término da utilização dos antibióticos dentro do prazo pré-determinado. No ano sem intervenções farmacêuticas o tratamento com mais de 14 dias representava em pelo menos 20% das prescrições de antibióticos. Em relação a piperacilina-tazobactam as prescrições caíram de 20% para 4,5%. O imipenem-cilastatina reduziu de 53,3% para 16,7%. A vancomicina foi de (25,6%) para (13,6%) e a linezolida diminuiu de 35% para 19,1%. Em 2011, ano em que houve a implantação da assistência farmacêutica os dias de tratamento concentraram-se entre 7-14 dias, chamando atenção positivamente para piperacilina-tazobactam, vancomicina e linezolida, que tiveram o maior percentual na faixa de 7-10 dias.

De acordo com Urbano et al., (2010) o profissional farmacêutico deve elaborar um serviço de AF ao público pediátrico com atitudes específicas, com ética, conhecimento sobre a fisiologia desta faixa etária e informações quanto à manutenção e promoção da saúde, além de instruções sobre o uso correto e possível interações medicamentosas e posologias adequadas.

Ao buscar artigos sobre AF, percebeu-se uma carência nessa área. Em um estudo realizado em 486 drogarias do município de Ribeirão Preto – São Paulo em (2013) e realizado em 486 drogarias apenas 112 farmacêuticos aceitaram participar, 78,6% dos farmacêuticos não tinham conhecimentos satisfatórios para realizar esse serviço por deficiência na formação acadêmica e falta de educação continuada, muito diferente do que ocorre em países desenvolvidos. Observou-se ainda que a grande maioria são responsável pela gerência administrativa das drogarias, deixando pouco tempo para desenvolver a AF adequada (REIS, 2013).

Percebe-se que é de extrema necessidade que o farmacêutico esteja presente nas farmácias ou drogarias e tenha capacidade e o dever de orientar e tomar algumas decisões relacionadas ao seu conhecimento técnico-científico e a legislação pertinente, assumindo uma postura condizente com a prática da AF e o trabalho conjunto com uma equipe multiprofissional (FRANCO et al., 2015).

5 CONCLUSÃO

Desde o surgimento dos antibióticos há um aumento do consumo desses fármacos de forma errônea, levantando a inúmeras preocupações para a saúde pública e privada.

Os antibióticos são utilizados para inibir ou destruir patógenos, porém muitas prescrições médicas apresentam erros, favorecendo o surgimento da resistência bacteriana, morbidade, mortalidades e inúmeros gastos devido aos processos infecciosos.

A farmacoterapia clínica pediátrica continua sendo realizada através de extrapolações de dados obtidos em estudos clínicos destinados ao adulto. Os prescritores ao propor um tratamento para o paciente pediátrico devem observar algumas particularidades e características fisiológicas como: o peso, idade, altura e composição corporal a fim de evitar consequências como bactérias super-resistentes aos antibióticos, reações adversas, interações medicamentosas e inefetividade terapêutica.

Portanto, o farmacêutico é um profissional de saúde que tem um contato direto com o paciente e se torna, de modo geral, responsável pela qualidade de vida do paciente, sempre orientando-o sobre a utilização correta dos medicamentos.

Como a Atenção farmacêutica é voltada para prevenção, identificação e resolução de problemas relacionados ao uso de medicamentos, seria ideal propor medidas e ações voltadas para a comunidade a respeito do uso racional de medicamento, diminuindo, por exemplo, as consequências oriundas do uso irracional dos antibióticos.

6 REFERÊNCIAS

ABREU FERREIRA, L. et al., A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

AFONSO, A.M. M. **Farmácia Clínica em Pediatria**. 2013. 102f. Tese (Mestrando em Ciências Farmacêuticas) Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade do Algarve, Faro, Portugal.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Como a ANVISA vê o uso de off label de medicamentos**. Brasília, DF, 23 de maio de 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_off-label.htm. Acesso em 26 de agosto de 2016.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 44 de 17 de agosto de 2009. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 de agosto de 2009.

AMORIM, J.R. G. al. Associação entre variáveis ambientais e doenças respiratórias (asma e bronquite) em crianças na cidade Macapá-AP no período de 2008 a 2012. Planeta Amazônia: **Revista Internacional de Direito Ambiental e Políticas Públicas**, n. 5, p. 141-153, 2013.

BELELA, A.S. C.; PEDREIRA, M.D. L. G.; PETERLINI, M. A. S. Erros de medicação em pediatria. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v.3, N.64, p. 563-569, 2011.

BERNARDO, W. M.; AIRES, F.T.; SÁ, F. P. de. Effectiveness of the association of dexamethasone with antibiotic therapy in pediatric patients with bacterial meningitis. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 58, n. 3, p. 319-322, 2012.

BISSON, M. P. **Farmácia Clínica & atenção farmacêutica**. 2 ed. Barueri: Manole, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. AIDPI Atenção Integrada às Doenças prevalentes na infância: curso de capacitação: introdução: módulo 1. Ministério da Saúde, Organização Mundial da Saúde, Organização Pan-Americana da saúde. – 2.ed.rev. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002. Disponível em: http://bvms.saude.gov.br/publicacoes/aidpi_modulo_1.pdf acesso em 30/08/2016 as 14,53h.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Dispõe sobre Boas Práticas Farmacêuticas para o controle sanitário do funcionamento, da dispensação e da comercialização de produtos e da prestação de serviços farmacêuticos em farmácias e drogarias e dá outras providências. **Diário Oficial da União**. Poder Executivo. RDC n. 44, de 17 de agosto de 2009.

BRASSICA, S.C. **Perfil da utilização de medicamentos não licenciados e sem indicação para crianças em UTI Neonatal de Hospital Universitário de Média Complexidade**. 2009. 174 f. Dissertação (Mestre) - Departamento de Programa De Pós graduação Em Fármaco E Medicamentos, Faculdade De Ciências Farmacêuticas- Universidade De São Paulo, São Paulo, 2009.

BRANDÃO, A. **Controle de antimicrobianos, só com orientação farmacêutica.** Pharmacia Brasileira, v. 79, p. 28-29, 2011.

BRASIL. **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Sinopse do Censo Demográfico 2010.** Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>>, acessado em 16 agos. 2016.

CORREIA, I. et al., Infecções retrofaríngeas e laterofaríngeas em crianças: A experiência de um hospital pediátrico durante a última década. **Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial**, v. 53, n. 1, p. 27-33, 2015.

COSTA, P., da; REY, L. C.; COELHO, H. L. L.; Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **Jornal de Pediatria**, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

DE ALMEIDA, F. B. et al., Atenção farmacêutica em análises da dispensação de antimicrobiano em farmácia. **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 5, n. 4, p. 23-29, 2015.

DEL FIOL, F.S.; LOPES, L.C.; TOLEDO, M.I.; BARBOSA FILHO, S. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. **Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**; v.43, p.68-72, 2010.

FEGADOLLI, C. et al., Antibioticoterapia em crianças na prática diária em Unidades de Saúde de Araraquara-SP, 1997. **Revista Ciência Farmacêutica**, v. 20, n. 1, p. 125-42, 1999.

FERREIRA, J.F.S., Imunodeficiências primárias na infância – quando a pediatria deve suspeitar e como deve se conduzir? **Revista Saúde Criança Adolescente**, v.3, n. 1, p. 58-62, 2011.

FRANCO, J. M. P. L. et al., O papel do farmacêutico frente a resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos. **Revista Científica** v.1, n.72, p.1-17, 2015.

FRANCO, J. P. L. et al., Resistência Bacteriana e o papel do farmacêutico frente ao uso irracional de antimicrobianos: REVISÃO INTEGRATIVA. **Revista e-ciência**, v. 3, n. 2, 2016.

GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I.; Frequência de prescrições de medicamentos off label e não licenciados para pediatria na atenção primária à saúde em município do sul do Brasil. Porto Alegre: **Revista Paulista Pediatria** v. 34, n.1, p 11-17. 2015.

GRILLO, V. T.R. S. et al., Incidência bacteriana e perfil de resistência a antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital público de Rondônia, Brasil. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 34, n. 1, p. 117-123, 2013.

JOCK, C. L. M.; SAKAE, T. M.; DAL-BÓ, K.. Pneumonias na enfermaria de pediatria do Hospital Nossa Senhora da Conceição, em Tubarão– SC. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 38, n. 1, 2009.

JÚNIOR, P. R; CARVALHO, B. T. C.; TAVARES, SCANCETTI, F.; Infecções de repetição: o que é importante para o pediatra. **Revista Paulista Pediatria**, v. 27, n. 4, p. 430-5, 2009.

LOUREIRO, C. V. et al., Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar Serviço Saúde**, v. 4, n. 1, p. 17-21, 2013.

Lei nº 8.069, DE 13 DE JULHO DE 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 16 de julho de 1990, Seção 1, p. 13563. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8069Compilado.htm. Acesso em 03 de setembro de 2016.

MAGALHÃES, T. C.; FERRARI, B.C.; DAVID, F. L.; Aspectos críticos da prescrição de medicamentos em pediatria. **Evidência-Ciência e Biotecnologia**, v. 13, n. 1, p. 5-18, 2013.
 MARCHETE, A. G. G. et al. Análise das prescrições de antimicrobianos em pacientes pediátricos de um hospital do Norte do Espírito Santo. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 91, n. 4, p. 176- 82, 2010.

MARQUITI, C.M.J.; LANES,L.C.; CASTRO,G.F.P.; USO IRRACIONAL DE ANTIBIÓTICOS NA INFÂNCIA: Contribuição do profissional farmacêutico para a promoção da saúde. **Revista Transformar**, n.7, p. 179-193. 2015.

MENEZES, C.M.S.L. **O Papel do Farmacêutico clínico na terapêutica farmacológica** em pediatria. 2014. 57f. Dissertação (Mestrando em Ciências Farmacêuticas) - Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e tecnologias, Lisboa, Portugal.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz.[Internet] Casos Registrados de Intoxicação Humana por agentes Tóxicos e Faixa Etária. Brasil, 2007 [citado outubro de 2009]. Disponível Pdf.

MONREAL, M. TFD et al., Avaliação dos indicadores de uso racional de medicamentos em prescrições de antimicrobianos em um hospital universitário do Brasil. **Latino Americano Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 421-6, 2009.

NACHEF, C.M. et al., Antimicrobiano – terapia em infecção do Trato urinário na Faixa etária pediátrica **DIRETORIA DA SOBAPE-TRIÊNIO 2004/2007**, v. 3, n. 1, p. 10, 2007.

NETO, P. R. O.; VIEIRA, J. C.; CUMAN, R. K.N. Impacto da atenção farmacêutica no uso racional de antimicrobianos em uma unidade básica de saúde no interior do Estado de São Paulo. **Acta Scientiarum. Health Sciences**, v. 33, n. 2, p. 159-164, 2011.

NUNES, P. H. C de et al. Intervenção farmacêutica e prevenção de eventos adversos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, Brazilian vol. 44, n. 4, out./dez., 2008.

PAGANOTTI, A. M. et al., Prescrição de antibióticos a crianças atendidas no inverno em Unidade de Saúde de município paulista. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicada**, v. 34, n. 3, p. 441- 444, 2013.

PAULA, C.S.; SOUZA, M.N.; MIGUEL, M.D.; MIGUEL, O.G. Uso *off label* de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista de Ciências Farmacêutica Básica e Aplicada**, Curitiba, Brasil, v. 32, n. 2, p.217-223, 2011.

PEREIRA, M. C.; BEZERRA, S. S. Perfil das prescrições de antimicrobianos em regime off-label para crianças em Hospital Universitário **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar Serviço Saúde** São Paulo v.2 n.3 27-30 set./dez. 2011.

RANG, H. P.; DALE M. M.; RITTER J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 829, 2007.

REIS, T.M. **Conhecimento e condutas dos farmacêuticos para a dispensação de medicamentos e realização da Atenção Farmacêutica em drogarias**. 2013. 89f. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

RIBEIRO, M.A. **Prescrição de fármacos off-label numa Unidade de Urgência Pediátrica**. 2011. 34 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Medicina, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Da Beira Interior, Covilhã, 2011.

RIBEIRO, F., et al., Prescrição Antibiótica no serviço de urgência pediátrica de um Hospital Nível II da região Centro. **Nascer e Crescer**, v. 22, n. 4, p. 216-219, 2013.

RICIERI, M.C. et al., Impacto da atuação clínica do farmacêutico hospitalar no uso de antimicrobianos em uma Unidade de Terapia Intensiva Cardíaca Pediátrica. **Premio Jayme Torres. Conselho Federal de Farmácia**, 2012.

SAAVEDRA, I. et al., Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. **Revista chilena de pediatria**, v. 79, n. 3, p. 249-258, 2008.

SANTOS, L. et al., Reações adversas a medicamentos em unidades pediátricas gerais de um Hospital Universitário. **Latino Americana Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 5, p.695-699, 2009.

SANTOS, L. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um Hospital Universitário**. 2009. 50f. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SANTOS, D.B., **Perfil de utilização de medicamentos e monitorização de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Albert Sabin**. 2002. 154f. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará, CE, 2002.

SIEBEL, R. S.; MARCHIORO, M. K.; BUENO, D. Estudo de prescrições de antineoplásicos e antimicrobianos em uma unidade de oncologia pediátrica Study of antineoplastic and antimicrobial prescriptions in a pediatric. **Revista HCPA**, v. 32, n. 3, p. 303-310, 2012.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2012.

SILVA, E.C.S. et al., Respiratory diseases in children after the administration of 10- valente pneumococcal conjugate vaccine. **Revista Mineira Enfermagem** v. 17, n. 4, p. 917-923.

SOUZA, L., M., et al., Utilização de antimicrobianos em uma unidade básica de saúde no município de Leópolis- PR. 2012.

UNICEF- Fundo Nacional das Nações Unidas para a infância. Disponível em: <http://www.unicef.org/brazil/pt/activities.html> acessado em 14 de set. 2016.

URBANO, A. Z. R.; ALMEIDA, A. C.; HENRIQUE, M. P. Automedicação infantil: O uso indiscriminado de medicamentos nas cidades de Santos e São Vicente. **Revista Ceciliana**, v. 2, n. 2, p. 6-8, 2010.

VIANA, M. G., **Antimicrobianos: Análise de prescrições para pacientes de 0- 18 anos em drogaria de Aparecida de Goiânia – GO.**

WHO global strategy for containment of antimicrobial resistance. Anti-infective drug resistance surveillance and containment. Disponível em: <http://www.who.int/eme/anir.htm>. Acessado em 15 de agosto de 2016.

