

Prescrição de antimicrobianos para doenças respiratórias na pediatria: análise das fontes de informação disponíveis

Prescription of antimicrobials respiratory diseases in pediatrics: analysis of available sources of information

Laila Oliveira de Souza¹

Mestre em Assistência Farmacêutica. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS.

Isabela Heineck

Doutora em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Porto Alegre, RS.

Resumo: *Objetivo:* Este estudo avaliou a concordância de fontes de informação, em nível nacional e internacional, que orientam a prescrição pediátrica de antimicrobianos para faringotonsilite, otite média aguda e rinosinusite, em relação ao fármaco de escolha, à posologia e aos tipos de referências utilizadas para sua elaboração. *Método:* Foram selecionados documentos de entidades brasileiras e estrangeiras e as bulas dos medicamentos neles mencionados, totalizando 14 documentos diferentes para as doenças avaliadas. *Resultados:* A classe das penicilinas foi prevalente como terapia de primeira escolha nas três doenças estudadas, contudo houve grande variação nas doses indicadas e no modo como elas são expressas. A idade mínima para uso foi informada em 54,3% das fontes, sendo menos recorrente nas fontes nacionais. A duração do tratamento esteve presente em 64,4% dos fármacos indicados nas fontes. As fontes analisadas para as três doenças avaliadas citam principalmente referências classificadas como artigos de revisão e estudos experimentais, seguidos dos formulários e listas oficiais e consensos, diretrizes e manuais para embasar seus dados. *Conclusão:* Os resultados encontrados reforçam a necessidade de estimular a realização de ensaios clínicos e/ou estudos de Farmacometria para a definição de doses de antimicrobianos para uso em Pediatria, assim como a harmonização das informações disponibilizadas para orientar a prescrição.

Palavras-chave: Guia de Prática Clínica; Pediatria; infecções respiratórias; posologia; antibióticos.

Abstract: *Objective:* The present study assessed, at national and international levels, the agreement of information sources that guide pediatric prescription of antimicrobials for pharyngotonsillitis, acute otitis media and rhinosinusitis, in relation to the drug of choice, dosage and types of references used in its preparation. *Method:* Documents from Brazilian and international entities and the package inserts of the medications mentioned in these documents were selected. To three diseases, were analyzed 14 different documents. *Results:* The penicillin class was prevalent as first-line therapy in the three diseases investigated. However, there was great variation in the doses indicated and in the way they are expressed. The minimum age for use was reported in 54.3% of the sources, being less recurrent in national sources. Duration of treatment was present in 64.4% of the drugs indicated in the sources. In general, the sources analyzed for the three disorders investigated most often cite references classified as review articles and experimental studies, followed by formularies and official lists to support their data. *Conclusion:* The results obtained reinforce the need to encourage clinical trials and/or Pharmacometrics studies for establishing dosing recommendations of antimicrobials for pediatric patients, as well as to harmonize the information provided to guide prescriptions.

Keywords: Practice Guidelines; Pediatrics; posology; respiratory tract infections; anti-microbial agents.

¹lailaolisouza@gmail.com

Introdução

Estudos envolvendo a população infantil (crianças) são essenciais para o desenvolvimento de intervenções e para determinar o melhor tratamento disponível.(1) Entretanto, o cenário mundial é bem diferente do ideal, pois apenas 19% dos ensaios clínicos incluem crianças e 8% das pesquisas com essa população envolvem algum tipo de medicamento. No Brasil as estimativas percentuais são muito próximas dessas.(2)

A falta de estudos clínicos nessa faixa etária e a seleção da fonte de informação para embasar a prescrição acabam propiciando esquemas terapêuticos diversos para tratar determinadas doenças. Estudos vêm mostrando que há variabilidade nas doses de antimicrobianos prescritos na prática clínica neonatal. Foram prescritas doses altas para penicilinas, cefotaxima e ceftazidima e doses baixas para vancomicina em relação às recomendadas por fontes como BNFC (*British National Formulary for Children*) e Neofax®.(3) Resultados semelhantes foram observados para antifúngicos, revelando que menos da metade dos pacientes receberam doses de acordo com o recomendado e subdoses sendo frequentemente prescritas.(4) A falta de estudos clínicos nessa faixa etária e a falta de dados sobre a informação utilizada pelos prescritores acaba impactando na prescrição e requer atenção, por tratar-se de população especial e ao mesmo tempo vulnerável.

As fontes de informação disponíveis para embasar a prescrição de medicamentos são muito variadas. As temáticas sobre farmacologia e diagnósticos estão entre as mais pesquisadas pelos profissionais e questões relacionadas ao sistema respiratório e antibióticos têm expressivas taxas de busca. (5, 6)

Considerando a grande diversidade de fontes de informações sobre medicamentos disponíveis para consulta, diferentes formas de expressar doses para a pediatria e alta incidência de problemas respiratórios na infância, definiu-se como objetivo deste trabalho analisar a concordância de fontes de informação, em nível nacional e internacional, que orientam a prescrição pediátrica de antimicrobianos para doenças agudas do trato respiratório superior, no que diz respeito principalmente ao fármaco de escolha, posologia e tipos de referências utilizadas para sua elaboração.

Método

Para a análise da concordância de fontes de informação que orientam a prescrição, foram escolhidas três doenças bacterianas que comumente acometem crianças: faringite estreptocócica (J02.0), otite média (H65-H66) e sinusite aguda (J01).(7)

A seleção das fontes foi realizada por meio de uma pesquisa de publicações relacionadas ao tratamento das doenças selecionadas nas páginas eletrônicas de entidades brasileiras e estrangeiras (americanas, inglesas e da Organização Mundial da Saúde) reconhecidas por seu trabalho na área de Pediatria ou outras áreas que envolvam as doenças avaliadas. Também foram realizadas pesquisas em bases de dados como PubMed, Lilacs e Scielo, utilizando como argumentos de pesquisa os descritores “*respiratory tract diseases*”, “*management*”, “*treatment*”, “*acute otitis media*”, “*pharyngitis*”, “*rhinosinusitis*” para localizar diretrizes e consensos publicados como artigos científicos.

Os fármacos analisados foram aqueles indicados nesses documentos, tendo em vista que 77% dos pediatras relata utilizar diretrizes clínicas e periódicos médicos como fonte de informação.(8) Para cada fármaco, buscou-se a bula do medicamento referência direcionada para profissionais, obtidas no Bulário Eletrônico disponível no *site* da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na indisponibilidade da bula do medicamento referência, foi utilizada a bula de um medicamento genérico ou similar. Também foram avaliadas bulas para profissionais do Reino Unido (*Summary of Product Characteristics* (SPC)), obtidas no *site* da *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency* (MHRA), e dos Estados Unidos, na base de dados Medline Plus®, que apresenta um *link* que direciona para as bulas aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) (<https://daily-med.nlm.nih.gov/daylymed/index.cfm>). Também foram consultadas as monografias de fármacos do Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010, do *British National Formulary for Children* (BNFC) 2016/2017, e do *World Health Organization Formulary for Children* (WHOFC) 2010. Não foram analisados medicamentos não comercializados no Brasil.

No total, foram selecionadas e analisadas 14 diferentes fontes que apresentam informações quanto à farmacoterapia para faringite estreptocócica, otite média aguda e rinosinusite, sendo 6 delas nacionais e 8 estrangeiras (Quadro 1).

Quadro 1. Documentos analisados para cada doença avaliada

<i>Doença</i>	<i>Título do documento (Sigla utilizada no trabalho)</i>	<i>Entidade Responsável (pais de origem)</i>	<i>Ano da publicação</i>	<i>Referência</i>	
<i>Faringite estreptocócica</i>	<i>Nacionais</i>	Formulário Terapêutico Nacional (FTN)	Ministério da Saúde (BR)	2010	(12)
		Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, (MS)	Ministério da Saúde (BR)	2013	(13)
		Guideline IVAS: Infecções das Vias Aéreas Superiores (GIVAS)	Associação brasileira de otorrinolaringologia e cirurgia cérvico facial (BR)	Não informado	(14)
		Bula do Brasil (Bula BR)	Laboratório fabricante (BR)	Variável para cada bula	(15)
	<i>Estrangeiras</i>	Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal	American Heart Association – AHA (EUA)	2009	(16)
		WHO Model Formulary for Children (WHOFC)	World Health Organization (WHO)	2010	(17)
		Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis (IDSA/AAFP)	Infectious Diseases Society of America – IDSA (EUA)	2012	(18)
		British National Formulary For Children (BNFC)	Reino Unido	2016-2017	(19)
		Bula Reino Unido (Bula RU)	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency- MHRA (UK)	Variável para cada bula	(20)
		Bula Estados Unidos (Bula EUA)	Medline Plus	Variável para cada bula	(21)
<i>Otitite Média Aguda</i>	<i>Nacionais</i>	Antimicrobianos na Prática Clínica: Pediátrica Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria (SBP)	Sociedade Brasileira de Pediatria (BR)	2001-2003	(22)
		Formulário Terapêutico Nacional (FTN)	Ministério da Saúde (BR)	2010	(12)
		Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, (MS)	Ministério da Saúde (BR)	2013	(13)
		Bula do Brasil (Bula BR)	Laboratório fabricante (BR)	Variável para cada bula	(15)
	<i>Estrangeiras</i>	WHO Model Formulary for Children (WHOFC)	World Health Organization (WHO)	2010	(17)
		The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media Clinical Guideline. (AAP)	American Academic of Pediatrics – AAP (EUA)	2013	(23)
		British National Formulary for Children (BNFC)	Reino Unido	2016-2017	(19)
		Bula Reino Unido (Bula RU)	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency – MHRA (UK)	Variável para cada bula	(20)
		Bula Estados Unidos (Bula EUA)	Medline Plus	Variável para cada bula	(21)

<i>Doença</i>	<i>Título do documento (Sigla utilizada no trabalho)</i>	<i>Entidade Responsável (pais de origem)</i>	<i>Ano da publicação</i>	<i>Referência</i>	
<i>Rinossinusite</i>	<i>Nacionais</i>	Antimicrobianos na Prática Clínica: Pediátrica Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria (SBP)	Sociedade Brasileira de Pediatria (BR)	2001-2003	(22)
		Diretrizes Brasileiras de Rinossinusite (DBR)	Revista Brasileira de Otorrinolaringologia ABORLCCF (BR)	2008	(24)
		Formulário Terapêutico Nacional (FTN)	Ministério da Saúde (BR)	2010	(12)
		Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, (MS)	Ministério da Saúde (BR)	2013	(13)
		Bula do Brasil (Bula BR)	Laboratório fabricante (BR)	Variável para cada bula	(15)
	<i>Estrangeiras</i>	WHO Model Formulary for Children (WHOFC)	World Health Organization (WHO)	2010	(17)
		Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years (AAP)	American Academy of Pediatrics – AAP	2013	(25)
		British National Formulary For Children (BNFC)	Reino Unido	2016-2017	(19)
		Bula Reino Unido (Bula RU)	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency – MHRA (UK)	Variável para cada bula	(20)
		Bula Estados Unidos (Bula EUA)	Medline Plus	Variável para cada bula	(21)

Na análise das fontes, foram considerados o fármaco de escolha, a posologia e a indicação para população pediátrica, observando idade mínima para uso dos medicamentos, dose máxima e duração do tratamento, identificando os tipos de documentos utilizados como referência para as informações acerca do fármaco de primeira escolha, em cada uma das fontes.

A bula foi eleita o documento padrão para fins de comparação. O mesmo entendimento da Anvisa em relação aos dizeres “USO ADULTO E PEDIÁTRICO” e “USO PEDIÁTRICO” foi adotado para os outros documentos analisados.(9) Para a comparação da dose, utilizou-se a dose diária indicada em

cada documento. Quando o documento apresentava uma faixa de dose (por exemplo de 10mg/kg/dia a 50mg/kg/dia), ou quando a dose convencional poderia ser modificada de acordo com a gravidade do caso (por exemplo 250 mg e 500mg para casos graves), o ponto médio da faixa foi utilizado como dose recomendada para fins de comparação entre os documentos, conforme estudo prévio de Liem e colaboradores.(10) Para os documentos que apresentavam posologia em relação à idade do paciente, utilizou-se tabelas da OMS que definem o peso médio ideal para crianças de um a dez anos de idade como referência de conversão, padronizando os dados apresentados nas figuras deste trabalho.(11)

Resultados

Medicamentos

As fontes analisadas estão em concordância quanto à terapia de primeira escolha, sendo que, para a faringite estreptocócica, as fontes indicam penicilina V ou penicilina benzatina ou ainda amoxicilina. Para a otite e rinosinusite, a amoxicilina é o fármaco de escolha. Também foram citados e apresentaram divergências nas doses indicadas, amoxicilina + clavulanato de potássio, macrolídeos, cefalosporinas de 2ª e 3ª geração, sulfametoxazol + trimetoprima e clindamicina.

Apenas 4,3% das fontes apresentam a mesma posologia que a indicada na bula para o fármaco de primeira escolha, considerando documentos de um mesmo país. Em relação às bulas, a brasileira geralmente apresenta doses mais baixas do que as demais. Por outro lado, a bula do Reino Unido apresenta doses mais elevadas para as três doenças estudadas.

A maioria das fontes analisadas expressa a dose considerando o peso do paciente (88,1%), mas apenas 41,1% apresentam dados sobre a dose máxima para crianças. A idade mínima para uso em Pediatria foi relacionada em 54,3% dos fármacos avaliados, sendo principalmente representada pelas bulas e pelo BNFC. A informação sobre a duração do tratamento consta para 64,4% dos fármacos indicados nas fontes analisadas. Os dados em relação à forma de expressar a dose, idade mínima para uso do medicamento, dose máxima permitida para crianças e duração do tratamento para cada uma das doenças analisadas estão apresentadas na Tabela 1.

Forma de expressar a dose

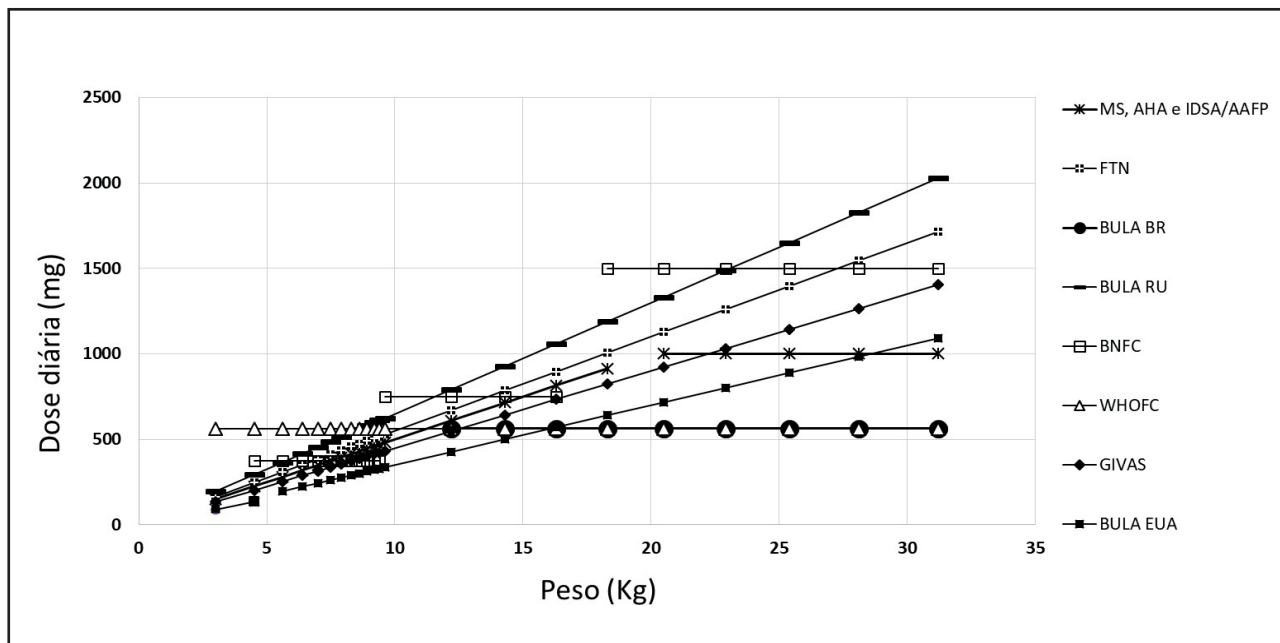
O peso corporal foi o parâmetro mais usado para apresentar a dose, seguido de idade e dose fixa. Para amoxicilina, a maioria das fontes indica uma dose média de 50mg/kg/dia para faringite estreptocócica (Fig. 1) e de 45mg/kg/dia para rinosinusite, variando de 20mg a 90mg/kg/dia (Fig. 2). Para otite média aguda, as fontes do Ministério da Saúde e *American Academic Pediatrics* orientam o uso de amoxicilina em altas doses (80 a 90mg/kg/dia), quando comparadas às demais fontes ou outras doenças infecciosas (Fig. 3). Dessa forma, vê-se que a maioria das fontes considera o peso individual do paciente para determinar a dose para amoxicilina. Contudo, para as penicilinas benzatina e V é mais frequente a apresentação de uma dose fixa de acordo com a faixa de peso em que o paciente se insere, como por exemplo: a dose mais comumente indicada para a penicilina benzatina foi de 600.000UI para crianças com peso abaixo de 27kg e 1.200.000UI para aquelas com 27kg ou mais, por via intramuscular, em dose única. Para a penicilina V, não houve uma dose consensual entre as fontes.

Ainda que o peso corporal seja o parâmetro mais frequentemente utilizado, a bula brasileira e o WHOFC, geralmente, apresentaram dose fixa, variando de 125mg até 250mg e o BNFC apresentou dose fixa por faixa etária do paciente como: 125mg para criança de 1 a 11 meses, 250mg para 1 a 4 anos, e 500mg para 5 a 12 anos, em doses repetidas três vezes ao dia e sem considerar o peso do paciente. A forma da apresentação da dose (dose fixa, peso individual ou faixa etária) resulta em diferentes doses diárias, como pode-se observar nas simulações apresentadas nas Figuras de 1 a 3.

Tabela 1. Frequência de apresentação dos parâmetros: forma de expressar a dose, dose máxima, idade mínima e duração do tratamento para as três doenças nas fontes analisadas.

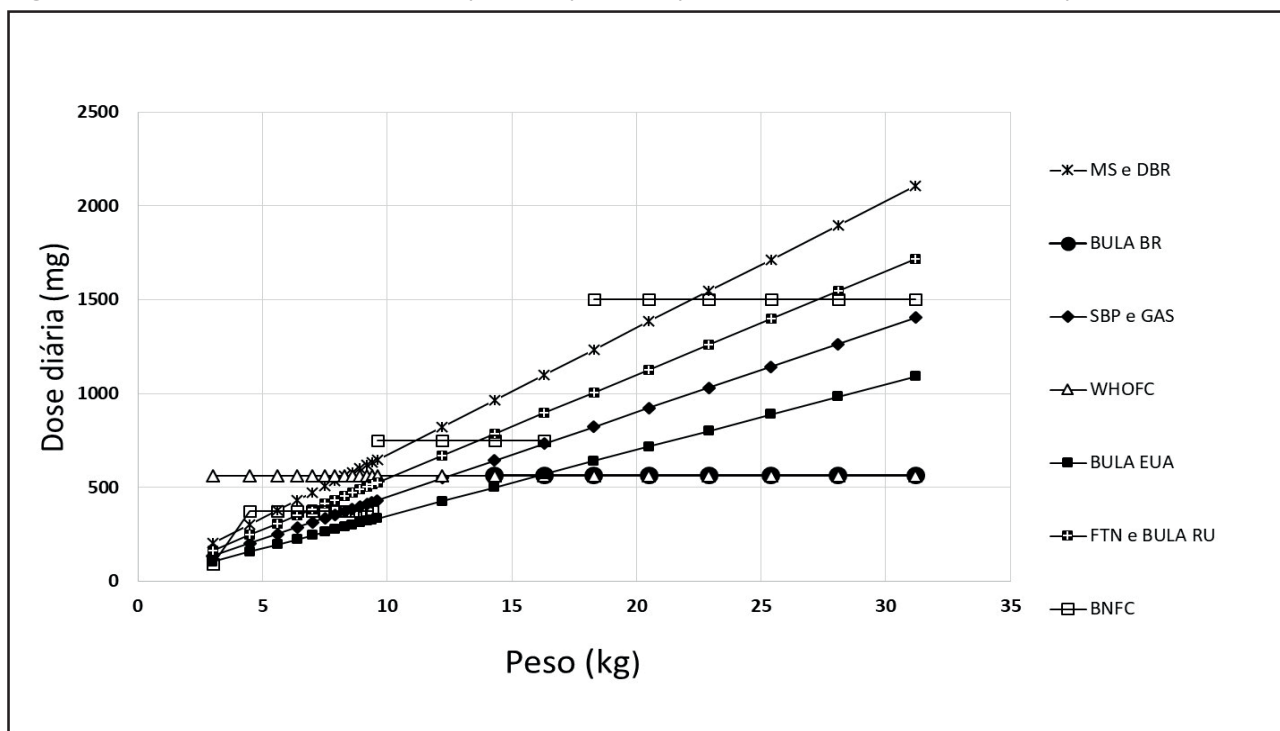
Parâmetro	Doença			Média (%)
	Faringite	Otite média aguda	Rinosinusite	
Expressão da dose (%)				
Peso	82,6	91,1	89,7	
Dose fixa	6,4	5,4	1,9	88,1
Idade	11,0	3,6	8,3	
Dose máxima (%)	52,9	33,3	37,2	41,1
Idade mínima (%)	38,4	65,8	58,7	54,3
Duração do tratamento (%)	68,1	62,5	62,5	64,4

Figura 1. Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para faringite estreptocócica



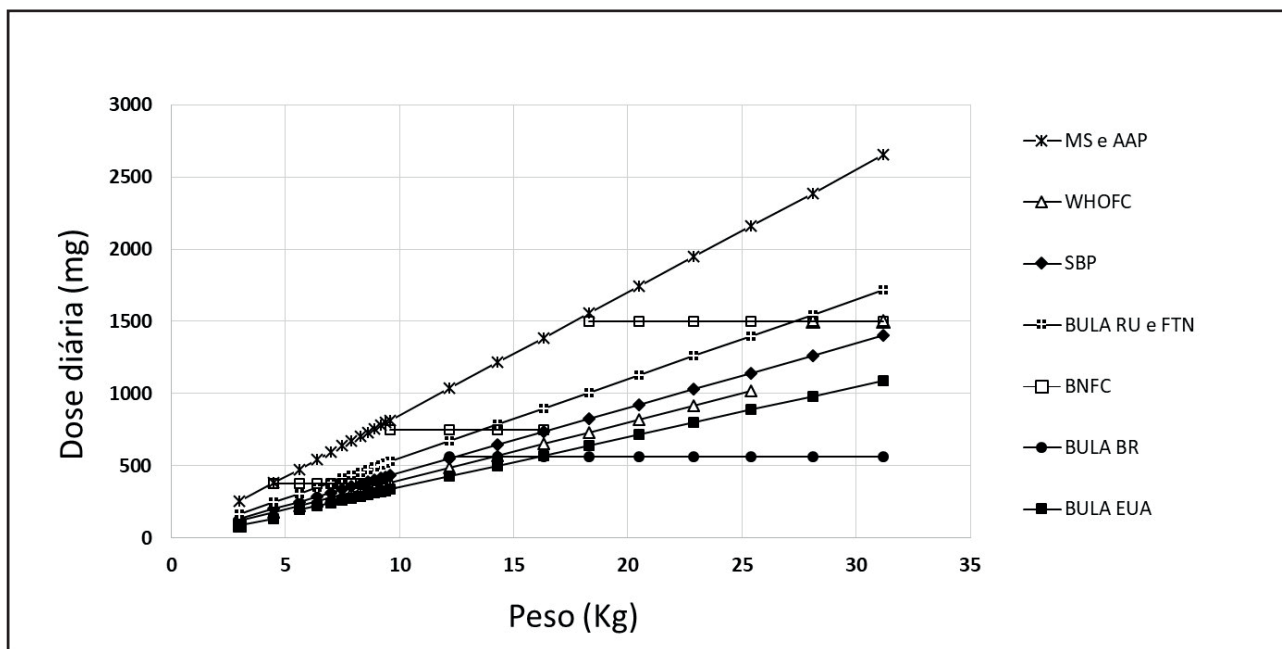
MS: Ministério da saúde; **GIVAS:** Guideline de Infecções das Vias Aéreas Superiores; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil; **IDSA/AAFP:** Infectious Diseases Society of America/ American Academic of Family Physician; **AHA:** American Heart Association **Bula EUA:** Bula Estados Unidos da América; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children.

Figura 2. Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para rinossinusite



MS: Ministério da Saúde; **SBP:** Sociedade Brasileira de Pediatria; **DBR:** Diretriz Brasileira de Rinosinusite; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil; **GAS:** Guideline americano de sinusite; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children.

Figura 3. Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para otite média aguda



MS: Ministério da Saúde; **SBP:** Sociedade Brasileira de Pediatria; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula do Brasil; **Bula RU:** Bula do Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **AAP:** American Academic of Pediatrics; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos da América; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children.

Dose máxima

A apresentação da dose máxima é menos frequente nas posologias apresentadas nas fontes nacionais (30,6%), quando comparada com as estrangeiras, separadamente (51,8%).

Para as penicilinas V e benzatina, não há dados de dose máxima para crianças, possivelmente porque a posologia é apresentada como dose fixa ou faixa de peso corporal ou faixa etária do paciente. Para a amoxicilina, a dose máxima de 1g/dia foi consensual, considerando somente as fontes que utilizam o peso do paciente para o cálculo da dose.

Idade mínima para uso

Quando avaliadas separadamente fontes nacionais e estrangeiras, viu-se que as estrangeiras apresentam essa informação para 67% dos seus fármacos e as nacionais para 41,2%.

Para a amoxicilina, existe uma grande diferença entre as fontes, variando de 7 dias (BNFC), acima de 6 meses (bula RU) ou ainda acima de 2 anos (bula BR).

Duração do tratamento

Considerando somente as fontes nacionais, essa informação está presente em 58,7%. Nas fontes estrangeiras, esse percentual foi de 67,1%.

Houve consenso na recomendação de dose única para penicilina benzatina e de 10 dias de tratamento para penicilina V e amoxicilina para faringite estreptocócica. Para otite média aguda e rinossinusite, a duração foi de 5 a 10 dias e 7 a 14 dias, respectivamente.

O FTN, o BNFC e o WHOFC não apresentam essa informação em nenhuma das monografias analisadas. As duas últimas fontes, porém, ressaltam que a duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento.

Fontes de informação

De forma geral, as fontes analisadas para as três doenças avaliadas citaram, para embasar seus dados, principalmente referências classificadas como artigos de revisão e estudos experimentais, seguidos dos formulários e listas oficiais (Tabela 2).

Para faringite estreptocócica, os artigos de revisão (16,2%) e os estudos experimentais (37,8%) foram os mais utilizados para fundamentar a elaboração dos documentos. Para otite média aguda e rinosinusite, o grupo dos formulários e listas oficiais foi mais citado, representando 33,3% e 38,5%, respectivamente. Observou-se, também, que a bula do medicamento foi a referência não foi citada em nenhuma das fontes analisadas.

Tabela 2. Tipo de referência utilizada nas fontes nacionais e estrangeiras analisadas para cada doença estudada.

<i>Classificação da referência</i>	<i>Faringotonsilite</i>	<i>Otite média aguda</i>	<i>Rinosinusite</i>	<i>Total</i>
<i>Nº de ocorrências (%)</i>				
Artigo de revisão	6 (16,2)	2 (16,7)	4 (30,8)	12
Artigo – Estudo Experimental	14 (37,8)	0 (0)	0 (0,0)	14
Artigo – Estudo Observacional	3 (8,1)	2 (16,7)	0 (0,0)	5
Bula do medicamento	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0
Consensos, Diretrizes e Manuais	2 (5,4)	1 (8,3)	2 (15,4)	5
Formulários e Listas Oficiais	7 (18,9)	4 (33,3)	5 (38,5)	16
Livros e Bases de dados	5 (13,5)	3 (25,0)	2 (15,4)	10
Total	37 (100)	12 (100)	13 (100)	62

De forma geral, não foi verificada relação da dose indicada em cada uma das fontes com o seu ano de publicação das suas referências. O WHOFC e o BNFC foram referenciados no FTN, entretanto, as suas versões utilizadas eram diferentes das analisadas neste trabalho, pois utilizou-se as versões mais recentes disponíveis para consulta.

Discussão

Nosso estudo mostrou que há diferenças em relação às informações necessárias para a prescrição de antimicrobianos nas fontes analisadas. As principais divergências se deram na dose sugerida, idade mínima para uso e duração do tratamento. Contudo, viu-se que há concordância entre as fontes sobre a terapia de primeira escolha para faringite estreptocócica, otite média aguda e rinosinusite aguda, sendo a classe das penicilinas a mais frequentemente recomendada, assim como já observado por outros autores. (26-28)

A diretriz para o tratamento de rinosinusite da *American Academy of Pediatrics*, justifica a recomendação da amoxicilina para doenças do trato respiratório, baseada na sua eficácia, segurança, palatabilidade, baixo custo e espectro de ação relativamente

estrito.(25) O perfil favorável em relação à segurança faz com que, na prática, sejam prescritas em doses acima das recomendadas, como observado por Metsvaht e colaboradores.(3)

Grandes variações na posologia de antimicrobianos para Pediatria já foram observadas na prática clínica.(3, 4, 10) Leroux e colaboradores relataram, em 2015, 444 regimes de doses diferentes para 41 antimicrobianos, em estudo que envolveu 56 unidades de tratamento intensivo neonatal.(29) No Brasil, Del Fiol e colaboradores mostraram grande disparidade nas doses de amoxicilina utilizadas para infecções do trato respiratório superior na Atenção Primária em São Paulo, variando de 8,2 a 91,2mg/kg/dia. Além disso, 50,0% das doses estavam abaixo dos padrões recomendados (50 mg/kg/dia) e 25,64% sequer chegaram a 40 mg/kg/dia.(30)

As simulações realizadas no presente estudo em relação à dose diária mostram diferenças evidentes para os três problemas de saúde estudados dependendo da fonte de informação utilizada (Fig. 1 a 3).

De acordo com a Figura 1, por exemplo, uma mesma criança de 2 anos de idade, com aproximadamente 12 kg, pode receber uma dose de 427 mg/dia de amoxicilina se for considerado seu peso (bula dos Estados Unidos) ou uma dose de 750 mg/dia se

a fonte indica dose fixa (BNFC). Considerando os documentos nacionais, essa diferença é ainda maior para uma criança de dez anos de idade com aproximadamente 31 kg, que pode receber uma dose de 562,5mg/dia, se for considerada a dose fixa indicada na bula brasileira ou uma dose de 1.716 mg/dia se for considerado seu peso, conforme indica o FTN.

Além do perfil de segurança favorável, a grande variação observada nas fontes de informação em relação às doses de algumas penicilinas e à forma de expressá-las pode estar contribuindo para a amplitude de doses observadas na prática.

Nos últimos anos, o termo farmacometria ganhou popularidade, pois engloba a análise de dados de PK/PD usando técnicas de modelagens e simulações para fazer inferências sobre dosagem ideal para utilização em ensaios ou na prática clínica. Para a Pediatria, essas técnicas de modelagem e simulações têm especial importância, tendo em vista a dificuldade da realização de ensaios clínicos, o que propicia a prática de prescrição *off-label*. (4, 31-33) A diferença observada em relação à posologia recomendada pelas diversas fontes favorece o uso *off-label*.

O percentual de prescrições *off-label* de antibióticos em Pediatria varia de 1 a 94%, sendo a dose o principal item prescrito dessa forma (96%), conforme revisão sistemática realizada por Tansarli e colaboradores, em 2012.(34)Bibliographic</keyword><keyword>Drug Utilization/*standards/statistics & numerical data/trends</keyword><keyword>Humans</keyword><keyword>Off-Label Use/standards/*statistics & numerical data</keyword><keyword>Practice Patterns, Physicians'/*standards/statistics & numerical data</keyword></keywords><isbn>1478-7210</isbn><titles><title>Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review</title><secondary-title>Expert Rev Anti Infect Ther</secondary-title><alt-title>Expert review of anti-infective therapy</alt-title></titles><pages>1383-92</pages><number>12</number><contributors><authors><author>-Tansarli, G. S.</author><author>Rafailidis, P. I.</author><author>Kapaskelis, A.</author><author>Falagas, M. E.</author></authors></contributors><edition>2012/12/21</

edition><language>eng</language><added-date format="utc">1508519150</added-date><ref-type name="Journal Article">17</ref-type><auth-address>Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece.</auth-address><remote-database-provider>NLM</remote-database-provider><rec-number>175</rec-number><last-updated-date format="utc">1508519150</last-updated-date><accession-num>23253317</accession-num><electronic-resource-num>10.1586/eri.12.137</electronic-resource-num><volume>10</volume></record></Cite></EndNote> Estudo realizado no Brasil também mostrou que a prática da prescrição na atenção primária à saúde está relacionada a alto índice de prescrição *off-label* de dose (38,8%), de idade (31,5%) e de frequência de administração (29,3%). Com relação à prescrição *off-label* de dose, foi mais frequente a sobredose (93,3%) do que a subdose. (35)Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS

É importante salientar que, para avaliação de uso *off-label*, são considerados os dados de registro, ou seja, as bulas aprovadas pela autoridade sanitária. Em nossos resultados, a bula brasileira apresentou doses predominantemente mais baixas do que a bula dos Estados Unidos e a bula do Reino Unido para as todas as penicilinas consideradas primeira escolha para o tratamento das três doenças estudadas, o que, de certa forma, pode contribuir para o alto percentual observado de *off-label* por sobredose.

A utilização de doses diferentes das recomendadas também pode estar relacionada a taxas de resistência aos antimicrobianos frente aos principais agentes etiológicos das doenças avaliadas neste estudo. Entretanto, atualmente, sabe-se que as cepas do principal microrganismo causador da faringite estreptocócica, *Streptococcus pyogenes*, ainda mantêm completa sensibilidade à penicilina tanto nos países da América Latina quanto nos Estados Unidos e na Europa. (36-38)

Um dos principais patógenos causadores da otite média aguda e da rinosinusite aguda, *Streptococcus pneumoniae*, apresenta cepas resistentes à penicilina e suas taxas de resistência variam consideravelmente entre os estados nos Estados Unidos e entre os países da Europa.(39, 40) A América do Sul é uma das regiões mais afetadas pela resistência à penicilina, de

acordo com dados da vigilância epidemiológica do grupo Sistema Regional de Vacinas (SIREVA).(41) Segundo um estudo de Neves *et. al*, os pneumococos resistentes à penicilina representaram 27,3% dos isolados coletados da região nasofaríngea de crianças menores de 6 anos na emergência de um hospital pediátrico.(42)

Outro importante patógeno da otite média aguda e da rinosinusite é o *Haemophilus influenzae* que, sabidamente, apresenta mecanismos de resistência a penicilinas.(43, 44) Um estudo que avaliou seu perfil de sensibilidade nos Estados Unidos e na União Europeia revelou que as maiores taxas de resistência foram vistas para claritromicina, ampicilina e SMX+TMP em ambas as regiões.(45) No Brasil, dados de resistência semelhantes a esses foram também encontrados, demonstrando as menores taxas de sensibilidade para penicilinas, tetraciclina e SMX+TMP.(46, 47)

Ainda que *S. pneumoniae* e *H. influenzae* apresentem resistência frente às penicilinas, elas ainda são a primeira escolha para o tratamento dessas doenças tendo em vista seu amplo espectro que abrange os seus principais patógenos, uma vez que o tratamento é realizado de forma empírica.(23)

A variação entre as fontes nacionais e estrangeiras para a idade mínima para uso pode ser devida a diferenças na idade dos participantes e na condução dos estudos realizados e apresentados para o registro do medicamento em cada país, de acordo com sua legislação. Observou-se, porém, que essa variação também ocorre entre as fontes oriundas de um mesmo país e as diferentes referências bibliográficas utilizadas nas fontes analisadas podem contribuir para essa variação. A bula de cada país seria a fonte norteadora para essa informação, contudo, conforme mostrado neste estudo, nenhuma das fontes analisadas a utiliza como referência.

Em relação à duração do tratamento, para otite e rinosinusite, observou-se ausência dessa informação ou ressalvas de que a duração depende da gravidade do caso. Ainda não há consenso para a duração da terapia para otite média aguda e rinosinusite, de acordo com a revisão sistemática que analisou as orientações de diretrizes para doenças do trato respiratório em crianças.(28) Nos últimos anos, tem crescido o interesse pelas terapias de curso reduzido,

mas a prática ainda baseia-se principalmente em séries de casos retrospectivas e em opiniões de especialistas, pois faltam estudos clínicos que apontem a duração adequada da terapia com antibióticos.(48, 49)

De forma geral, observou-se que as fontes de informação analisadas não seguem um padrão de informações apresentadas em seu conteúdo. Contudo, as fontes estrangeiras abordadas neste trabalho apresentam-se mais completas do que as nacionais, pois elencam maior número de informações recomendadas pela *Management Science for Health* (MSH) em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (OMS). Ainda que essas instituições sugiram a abordagem desses itens, não há um rigor quando à completude das diretrizes para sua publicação. Todavia, recomenda-se que a qualidade de diretrizes seja avaliada com a utilização de instrumentos de avaliação como *Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation* (AGREE) II.(50)

Foi encontrada uma grande variabilidade de tipos de referências nas fontes analisadas neste estudo. Atualmente, muitos grupos nacionais e internacionais de desenvolvimento de diretrizes, incluindo a OMS, usam a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para avaliar a qualidade da evidência e da força de recomendação das informações. Os resultados da avaliação realizada indicam maior número e adequação (considerando o modelo do estudo) das referências citadas para embasar as recomendações de uso de antimicrobianos para o tratamento de faringites em comparação com as citadas para otites e rinosinusites.

Os resultados encontrados neste estudo reforçam a necessidade de estimular a realização de ensaios clínicos e/ ou estudos de Farmacometria para a definição de doses de antimicrobianos para a Pediatria, assim como a harmonização das informações disponibilizadas para orientar a prescrição. Estudo realizado por Lestner e colaboradores, em 2015, que avaliou a variabilidade das prescrições em Pediatria, já recomendava a elaboração de consenso entre organizações representativas para o estabelecimento de dosagens para antifúngicos,(4) a exemplo da que foi desenvolvida pela OMS em conjunto com o *Centers of Diseases Control and Prevention* (CDC) e a *Pediatric*

European Network for Treatment of AIDS (PENTA) em relação a unificação de recomendações para a terapia antirretroviral.(51)

A harmonização das informações representaria um grande passo no sentido de promover tratamentos adequados e seguros. No entanto, seria necessário ainda implementar esforços para a disseminação e acessibilidade das fontes de informações para os profissionais prescritores, para aumentar as chances de uma utilização mais racional dos antimicrobianos.

Este estudo apresenta algumas limitações. A seleção e análise de outras fontes poderia levar a resultados distintos. Fontes como *Red Book* e *Blue Book* são citadas como importantes fontes de informação sobre medicamentos para uso em Pediatria. No entanto, não tivemos acesso à essas publicações.

Para o desenvolvimento deste estudo, optamos por utilizar a dose diária total. O intervalo de administração de doses não foi avaliado, mas é um item relevante da prescrição e pode interferir no resultado do tratamento. Metsvaht e colaboradores observaram, em 2015, diferenças nos intervalos recomendados pelas diferentes fontes de informação que utilizaram na análise. (3)

Por fim, as referências citadas nas fontes de informações foram apenas classificadas. Não foi realizado nenhum estudo sobre a força da evidência e qualidade da informação nelas contidas.

Conclusões

Nosso estudo mostrou que há diferenças na informação veiculada nas fontes que orientam a prescrição pediátrica de antimicrobianos para faringite estreptocócica, otite média aguda e rinosinusite. Essas diferenças ocorrem tanto entre documentos oriundos de um mesmo país como entre documentos de países diferentes, e se referem principalmente à dose indicada, à idade mínima para uso em pediatria e à duração do tratamento.

As razões para essas diferenças podem envolver a falta de estudos clínicos com a população pediátrica, a diversidade nas taxas resistência microbiana nas localidades avaliadas e tipos de estudo utilizado como referência em cada fonte analisada.

Espera-se que os resultados incentivem a dis-

cussão e movimentos no sentido de harmonizar as informações disponibilizadas nas fontes, bem como a realização de estudos com avaliações mais aprofundadas sobre a força de evidência dos estudos que as embasam, visando melhores práticas clínicas e maior segurança do paciente.

Referências

1. World Health Organization (WHO). International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Genebra: WHO, 2016 [Disponível em: <http://www.who.int/ictrp/child/en/> Acesso em: 31 ago. 2016].
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil : recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. [Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf Acesso em: 17 out. 2017]
3. Metsvaht T, Nellis G, Varendi H, Nunn AJ, Graham S, Rieutord A *et al.* High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: implications for research and dissemination. *BMC Pediatr.* 2015;15:41.
4. Lestner JM, Versporten A, Doerholt K, Warris A, Roilides E, Sharland M *et al.* Systemic antifungal prescribing in neonates and children: outcomes from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):782-9.
5. Clarke MA, Belden JL, Koopman RJ, Steege LM, Moore JL, Canfield SM *et al.* Information needs and information-seeking behaviour analysis of primary care physicians and nurses: a literature review. *Health Info Libr J.* 2013;30(3):178-90.
6. Callahan A, Pernek I, Stiglic G, Leskovec J, Strasberg HR, Shah NH. Analyzing Information Seeking and Drug-Safety Alert Re-

- sponse by Health Care Professionals as New Methods for Surveillance. *J Med Internet Res*. 2015;17(8):e204.
7. World Health Organization (WHO). International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: WHO, 2016 [Disponível em: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/X> Acesso em: 31 out. 2017].
 8. Prendiville TW, Saunders J, Fitzsimons J. The information-seeking behaviour of paediatricians accessing web-based resources. *Arch Dis Child*. 2009;94(8):633-5.
 9. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. [Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf Acesso em: 15 jul. 2016].
 10. Liem TBY, Slob EMA, Termote JUM, Wolfs TFW, Egberts ACG, Rademaker CMA. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. *Int J Clin Pharm*. 2018.
 11. World Health Organization (WHO). The WHO Child Growth Standards. [Disponível em: <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/> Acesso em: 20 set. 2017].
 12. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional (FTN). (2 ed). Brasília: Ministério da Saúde, 2010 [Disponível em: <http://portalquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/29/FTN-2010.pdf> Acesso em: 20 abr. 2016]
 13. Ministério da Saúde (Brasil). Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica, nº 28. Volume II, 2013 [Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/humanizacao/biblioteca/documentos-norteadores/cadernos_de_atencao_basica_-_volume_ii.pdf Acesso em: 18 mai. 2017].
 14. Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico Facial. Guideline IVAS. Infecções das Vias Aéreas Superiores. Disponível em: http://www.aborlccf.org.br/imageBank/guidelines_completo_07.pdf Acesso em: 19 jan. 2017.
 15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Bulário Eletrônico. [Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp].
 16. Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST *et al*. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2009;119(11):1541-51.
 17. World Health Organization (WHO). World Health Organization Formulary for Children. 2010 [Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf Acesso em: 23 maio. 2017].
 18. Shulman ST, Bisno AL, Clegg HW, Gerber MA, Kaplan EL, Lee G *et al*. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2012;55(10):1279-82.
 19. National Health Service (NHS). British National Formulary for Children. 2016-2017 London, UK: BJM Group; 2016
 20. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). Summary of Product Characteristics (SPC). [Disponível em: <http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/index.htm?index-Char=C#retainDisplay> Acesso em: 13 jun. 2017].
 21. National Institutes of Health (NIH). National Library of Medicines. Medline Plus. [Disponível em: <https://medlineplus.gov/> Acesso em: 25 jun. 2017].

22. Sociedade Brasileira de Pediatria. Antimicrobianos na Prática Clínica Pediátrica: Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria. Fascículo 14. [Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/img/fasciculos_curso_PDF/Fasciculo-14.pdf Acesso em: 20 jan. 2017.]
23. Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA *et al.* The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics*. 2013;131(3):e964-99.
24. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. *Rev. Bras. Otorrinolaring. Scielo*; 2008 [6-59].
25. Wald ER, Applegate KE, Bordley C, Darrow DH, Glode MP, Marcy SM *et al.* Clinical practice guideline for the diagnosis and management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. *Pediatrics*. 2013;132(1):e262-80.
26. de Jong J, van den Berg PB, Visser ST, de Vries TW, de Jong-van den Berg LT. Antibiotic usage, dosage and course length in children between 0 and 4 years. *Acta Paediatr*. 2009;98(7):1142-8.
27. Lopardo G, Calmaggi A, Clara L, Levy Hara G, Mykietiuk A, Pryluka D *et al.* Consensus guidelines for the management of upper respiratory tract infections. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(6):484-94.
28. Zeng L, Zhang L, Hu Z, Ehle EA, Chen Y, Liu L *et al.* Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. *PLoS One*. 2014;9(2):e87711.
29. Leroux S, Zhao W, Betremieux P, Pladys P, Saliba E, Jacqz-Aigrain E. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. *Arch Dis Child*. 2015;100(4):394-8.
30. Del Fiol FdeS, Lopes LC, Barberato-Filho S, Motta CdeC. Evaluation of the prescription and use of antibiotics in Brazilian children. *Braz J Infect Dis*. 2013;17(3):332-7.
31. Standing JF. Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(2):247-54.
32. Barker CI, Germovsek E, Hoare RL, Lestner JM, Lewis J, Standing JF. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling approaches in paediatric infectious diseases and immunology. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;73:127-39.
33. Autmizguine J, Melloni C, Hornik CP, Dallefeld S, Harper B, Yogev R *et al.* Population Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Infants and Children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(1).
34. Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(12):1383-92.
35. Gonçalves MG, Heineck I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(1):11-7.
36. Casellas JM. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(6):519-28.
37. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotics Resistance and Threats in United States. 2013 [Disponível em: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats--508.pdf> Acesso em: 20 out. 2017].
38. Silva-Costa C, Friaes A, Ramirez M, Melo-Cristino J. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*: prevalence and treatment strategies. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(5):615-28.
39. Andam CP, Worby CJ, Gierke R, McGee L, Pishvili T, Hanage WP. Penicillin Resistance of Nonvaccine Type Pneumococcus before and after PCV13 Introduction, United States. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(6):1012-5.
40. Reinert RR. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15 Suppl 3:7-11.
41. Di Fabio JL, Castaneda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T *et al.* Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. *Pan American*

- Health Organization. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(10):959-67.
42. Neves FP, Pinto TC, Correa MA, dos Anjos Barreto R, de Souza Gouveia Moreira L, Rodrigues HG *et al*. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. *BMC Infect Dis*. 2013;13:318.
 43. Vega R, Sadoff HL, Patterson MJ. Mechanisms of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* type B. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976;9(1):164-8.
 44. Parr TR, Jr., Bryan LE. Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, beta-lactamase-negative clinical isolate of *Haemophilus influenzae* type b to beta-lactam antibiotics. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;25(6):747-53.
 45. Sader HS, Farrell DJ, Flamm RK, Jones RN. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2014;78(4):443-8.
 46. Castanheira M, Gales AC, Pignatari AC, Jones RN, Sader HS. Changing antimicrobial susceptibility patterns among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). *Microb Drug Resist*. 2006;12(2):91-8.
 47. de Almeida AE, de Filippis I, Ferreira DG, de Abreu AO, Rebelo C, Gemal AL *et al*. Antimicrobial susceptibility of *Haemophilus influenzae* isolates collected from 4 centers in Brazil (1990-2003). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2006;54(1):57-62.
 48. Dawson-Hahn EE, Mickan S, Onakpoya I, Roberts N, Kronman M, Butler CC *et al*. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. *Fam Pract*. 2017;34(5):511-9.
 49. Spyridis N, Syridou G, Goossens H, Versporten A, Kopsidas J, Kourlaba G *et al*. Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. *Arch Dis Child*. 2016;101(1):72-6.
 50. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation Instrument A. AGREE instrument. [Disponível em: <https://www.agreetrust.org/about-the-agree-enterprise/introduction-to-agree-ii/which-guidelines-can-be-appraised-with-the-agree-ii/> Acesso em: 18 jan. 2018.]
 51. World Health Organization (WHO). Antiretroviral Therapy for HIV infection in infants and children: towards to universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. [Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801_eng.pdf?ua=1 Acesso em: 21 jan. 2018]

Este trabalho não foi financiado por nenhuma instituição.

As autoras declaram não haver conflitos de interesse para sua realização.

Recebido em 25/05/2018.

Aceito para publicação em 01/11/2018.