



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**Curso de Graduação Farmácia-Bioquímica**

**MARIA CAROLINA ALENCAR PERY**

**Atenção Farmacêutica em Pediatria**

**Araraquara, SP**

**2017**

**MARIA CAROLINA ALENCAR PERY**

**Atenção Farmacêutica em Pediatria**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Araraquara, da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, para obtenção do grau de Farmacêutica Bioquímica.

Orientador: Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos

**Araraquara, SP**

**2017**

## **Dedicatória**

À minha mãe, por todo o apoio, por investir e acreditar na minha capacidade desde cedo. Por toda a ajuda, conversas e conselhos, mesmo aqueles que não queria ouvir. Por ser minha parceira, sempre, e por pensar em mim antes de si mesma. Muito do que conquistei devo a sua dedicação.

*“I have tried to prove that pediatrics does not deal with miniature men and women with reduced doses and the same class of diseases in smaller bodies, but that it has its own independent scope and scale, that it gives as much to general medicine as it has received from it.”*

*(Dr. Abraham Jacobi, 1812)*

## RESUMO

A farmacoterapia pediátrica acompanha diversos problemas. A farmacocinética em crianças é única e muda com a idade, o que gera um importante impacto na ação de fármacos e, conseqüentemente, na terapêutica. Uma vez que a indústria farmacêutica prioriza a produção de medicamentos para adultos, o que envolve pesquisas clínicas e desenvolvimento de novos produtos, as opções para crianças são limitadas. Os principais problemas relacionados a medicamentos em pediatria são o uso de medicamentos não licenciados, off label e erros de dose. A adição de etapas na cadeia do medicamento também contribui para erros, como a adequação farmacotécnica. A atenção farmacêutica visa à promoção do uso racional de medicamentos, incluindo as necessidades de grupos especiais e por isso se apresenta como um meio de melhorar a segurança e o cuidado a criança. O trabalho tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre atenção farmacêutica voltada a pediatria.

**Palavras-chave:** Pediatria. Farmacoterapia. Atenção farmacêutica. Criança.

Cuidado farmacêutico.

## **ABSTRACT**

Pediatric pharmacotherapy is surrounded by numerous issues. The pharmacokinetics in children is unique and changes according to the age, which has an important impact in the action of drugs and, consequently, in therapeutics. Once the pharmaceutical industry prioritizes the production of drugs to adults, which involves clinical research and development of new products, the options for children are very limited. The use of unlicensed, off label drugs and dosage errors are major drug related problems in pediatrics. Pharmacotechnical adjustment, very common in this population, increases the probability of errors. Pharmaceutical care promotes rational use of medicines and includes the particularities of special populations, presenting a way of improving care in pediatrics. This review assembles relevant information on pharmaceutical care applied to pediatric population.

**Keywords:** Pharmaceutical care. Children. Pediatrics. Pharmacotherapy.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Produção de prostaglandinas .....	36
Figura 2	Processo metabólico do paracetamol .....	38

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Mudanças nas proporções da composição corporal na infância .....	24
Gráfico 2	Ontogenia das CYPs primárias.....	27
Gráfico 3	Taxa de filtração glomerular de acordo com a idade .....	30

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Fatores do desenvolvimento que afetam a farmacocinética em neonatos e infantes .....	22
Quadro 2	Fatores que influenciam a absorção de fármacos .....	23
Quadro 3	Capacidade de ligação de proteínas plasmáticas de neonatos, infantes, crianças em relação a adultos .....	24
Quadro 4	Fatores que influenciam a distribuição de fármacos .....	26
Quadro 5	Comparação de expressão enzimática em crianças em adultos .....	28
Quadro 6	Fatores que afetam a eliminação de fármacos e sua relação com o referencial adulto.....	30
Quadro 7	Resumo de formulas para cálculo de dose pediátrica .....	35
Quadro 8	Manejo do paciente com diarreia.....	42
Quadro 9	Tipos de fármacos antidiarreicos e contraindicações .....	43
Quadro 10	Intervenções farmacêuticas e seus resultados .....	49
Quadro 11	Classificação dos PRM's de acordo com o II Consenso de Granada .....	52
Quadro 12	Erros de medicação em crianças e possíveis intervenções.....	54
Quadro 13	Reações adversas a medicamentos em crianças.....	60
Quadro 14	Informações relevantes de estudos sobre automedicação em crianças e estoque domiciliar de medicamentos .....	67

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Relação entre a morbidade da poliomielite e número de doses de vacina oral administradas .....	16
Tabela 2	Taxa de mortalidade infantil, segundo as grandes regiões. Brasil-1930/1990. (1999) .....	16
	Ajuste de dose por superfície corporal .....	27
Tabela 3	Fases evolutivas da criança .....	20
	Resumo de fórmulas para cálculo de dose pediátrica.....	27
Tabela 4	Relação entre a morbidade da poliomielite e número de doses de vacina oral administradas .....	45
Tabela 5	Taxa de mortalidade infantil, segundo as grandes regiões. Brasil-1930/1990. (1999) .....	45
Tabela 6	Número de antimicrobianos, por faixa etária, que necessitaram de adequação em estudo conduzido em dois hospitais de ensino.....	75



## **LISTA DE SIGLAS**

ADRs – Adverse Drug Reactions

BNFc–British National Formulary for Children

CTAI - Comitê Técnico Assessor em Imunizações

EM - Erros de Medicação

OMS - Organização Mundial de Saúde

PNI - Programa Nacional de Imunizações

PRM - Problemas Relacionados a Medicamentos

RAMs - Reações Adversas a Medicamentos

SBIIm – Sociedade Brasileira de Imunizações

## SUMÁRIO

Dedicatória .....	3
Epígrafe.....	4
Resumo.....	5
Abstract.....	6
Listas de figuras, gráficos, quadros e tabelas .....	7
Lista de siglas.....	7
1. INTRODUÇÃO ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PEDIATRIA.....	11
1.1 HISTÓRIA DA SAÚDE DA CRIANÇA .....	11
1.2 VACINAÇÃO .....	14
2. OBJETIVO.....	18
3. MÉTODO.....	18
4. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA.....	18
4.1 ABSORÇÃO .....	20
4.2 DISTRIBUIÇÃO.....	23
4.3 METABOLISMO: FÍGADO .....	26
4.4 ELIMINAÇÃO .....	29
4.5 AJUSTE DE DOSE .....	31
5. PRINCIPAIS DOENÇAS E TRATAMENTOS .....	36
5.1 DOR E FEBRE .....	36
5.1.1 Analgésicos e Antipiréticos.....	37
5.1.1.1 Paracetamol .....	37
5.1.1.2 Ácido Acetil Salicílico (AAS) ou Aspirina®.....	39
5.1.1.3 Dipirona .....	40
5.1.1.4 Ibuprofeno .....	41
5.2 DIARRÉIA .....	41

5.2.1 Antidiarreicos.....	43
5.3 ASMA .....	44
5.3.1 Principais Fármacos no Tratamento da Asma.....	45
5.3.1.1 $\beta_2$ -agonistas .....	45
5.3.1.2 Teofilina.....	46
5.3.1.3 Corticosteroides .....	46
5.4 RESFRIADO .....	46
6. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS .....	48
6.1 A EXPERIÊNCIA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PEDIATRIA .....	48
6.2 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA.....	51
6.2.1 Erros de medicação.....	53
6.2.2 Reações Adversas a Medicamentos .....	59
6.3 AUTOMEDICAÇÃO.....	65
7. DESAFIOS ESTUDOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS .....	72
8. ADEQUAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICA.....	76
9. CONCLUSÃO.....	78
REFERÊNCIAS.....	80
<b>ANEXO A</b> - Calendário de Vacinação da Criança.....	87
<b>ANEXO B</b> - Algoritmo de Naranjo de 1981 .....	88
<b>ANEXO C</b> - Algoritmo de Karch e Lasagna de 1977.....	89

# 1. INTRODUÇÃO ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PEDIATRIA

## 1.1 HISTÓRIA DA SAÚDE DA CRIANÇA

Ao longo do tempo a concepção de crianças como pequenos adultos levou a elevadas taxas de mortalidade infantil. A mudança do olhar sobre este grupo, aliada a responsabilização do Estado culminou em melhorias na qualidade de vida da criança (ARAÚJO et al., 2014).

No período colonial, a cultura de criação envolvia uma série de aspectos que contribuíam para a disseminação de doenças, como a vestimenta, nutrição, as condições de vida das amas de leite, que assistiam às crianças por boa parte da vida e estavam sempre próximas a elas. Muitas crianças eram abandonadas por razões morais e financeiras. O cuidado destas crianças ficava a encargo da sociedade, o Estado não se responsabilizava por sua criação. As instituições e indivíduos que, voluntariamente, cuidavam de crianças, dispunham de recursos precários, o que mais uma vez contribuía para a disseminação de doenças e aumento da mortalidade infantil (ARAÚJO et al., 2014).

A criança começa a ocupar seu espaço social a partir do século XVII, quando a sociedade começa a vê-la como o centro da família, que se torna o primeiro círculo social a ser ocupado por ela. Contudo, o abandono ainda era muito comum. Na impossibilidade de cuidado dos pais, eram deixadas nas chamadas rodas, artefatos cilíndricos com aberturas internas ou externas localizados em instituições de caridade que possibilitavam a entrega da criança sem a identificação da mãe, o que era importante na época (ARAÚJO et al., 2014).

A mudança de paradigma ocorre quando o problema é encarado socialmente e os serviços públicos iniciam ações para melhorar a situação. Neste momento, as políticas públicas voltadas à criança se iniciam focadas em saúde, prevenção e medidas educativas (ARAÚJO et al., 2014).

A conquista das políticas públicas de saúde veio acompanhada de lutas, reivindicações e debates sobre os direitos humanos tanto no Brasil quanto no mundo. Ao longo do tempo, diversos programas foram criados pelo governo

brasileiro com o intuito de amparar tanto as mulheres que passavam pelo período gravídico quanto às crianças. Por muito tempo, as políticas voltadas à criança se mesclavam àquelas voltadas à mãe (ARAÚJO et al., 2014).

A responsabilidade pela criação de estratégias voltadas a saúde materno-infantil é assumida pelo Ministério da Saúde em 1953. A diminuição das taxas de mortalidade se tornou um objetivo em 1970, quando se criou o Programa Nacional de Saúde Materno Infantil. Ao longo do tempo, nota-se a necessidade de acompanhamento do crescimento e desenvolvimento das crianças, assim como todas as situações que poderiam estar atreladas a saúde materno-infantil. Estabeleceram-se cinco ações básicas: aleitamento, orientação sobre a alimentação após o desmame, controle de doenças respiratórias agudas e diarreicas, imunização e acompanhamento do crescimento e desenvolvimento (ARAÚJO et al., 2014).

Nas décadas de 1980 e 1990, as conquistas sociais da saúde foram diversas, com a Constituição Federal de 1988, Leis Orgânicas Municipais e outras que ajudariam a desenhar o SUS. Em 1984, a saúde da criança passa a ser tratada em separação da saúde materna, com o Programa de Assistência Integral à Saúde da Criança, com objetivos semelhantes aos citados anteriormente, porém com a concentração de esforços na população infantil (ARAÚJO et al., 2014).

Em 13 de Julho de 1990, o Estatuto da Criança e do Adolescente é aprovado e reafirma o direito infantil à vida e saúde, assim como o direito da gestante a atendimento pré e perinatal pelo SUS. Estabelece a noção de direitos da infância e adolescência (ARAÚJO et al., 2014); (MATOS, 2016).

É então implementado o Programa Agentes Comunitários da Saúde que evolui para estratégia de governo, a Estratégia de Saúde da Família. Outras ações foram desenvolvidas desde então, nos campos de acompanhamento pré-natal, humanização, alimentação, amamentação, redução da mortalidade infantil, visando melhorar o atendimento a gestante e amparar a criança (MATOS, 2016).

As premissas e direitos estabelecidos no Estatuto da Criança e do Adolescente dependem do desenvolvimento de ações de promoção da saúde, prevenção de doenças, atenção humanizada e o trabalho em rede. Atualmente, a

área técnica da Saúde da Criança e Aleitamento Materno cumpre esta função (MATOS, 2016).

Os Cadernos de Saúde da Criança estabelecem os caminhos a serem percorridos no cuidado a criança, desde seu nascimento. A primeira consulta procura analisar riscos e prevenir doenças, orientar a mãe sobre o aleitamento materno, calendário de imunizações e realizar o teste do pezinho para detecção de fenilcetonúria, hipotireoidismo congênito e hemoglobinopatias (BRASIL, 2012).

A imunização do recém nascido é feita na maternidade, com a primeira dose da vacina contra hepatite B e da BCG, contra tuberculose. O calendário de vacinação se estende até os 10 anos de idade, com maior número de doses recomendadas durante o primeiro ano de vida. Entre elas, estão a vacina contra poliomielite, meningite, febre amarela, sarampo, caxumba e rubéola (BRASIL, 2012).

A monitorização de crescimento permite detectar indivíduos com maior risco de morbimortalidade por meio da sinalização de subnutrição e obesidade. Os parâmetros considerados são gráficos de peso, estatura e IMC para cada idade, recomendados pela OMS (BRASIL, 2012).

O acompanhamento do desenvolvimento consiste na avaliação da capacidade da criança de realizar tarefas cada vez mais complexas. Os fatores de risco atrelados a problemas de desenvolvimento podem ser biológicos, genéticos ou ambientais e muitas vezes, multifatoriais. Podem ocorrer distúrbios motores, como a paralisia cerebral, genéticos como a Síndrome de Down, distúrbios de linguagem, aprendizado, entre outros (BRASIL, 2012).

A alimentação é também um fator importante, pois influencia no crescimento da criança e na saúde da fase adulta e é definida como a ingestão de alimentos na quantidade e qualidade adequadas para um bom crescimento e desenvolvimento da criança. Inicia-se com o aleitamento materno, que é incentivado pelos primeiros 6 meses de vida. Traz benefícios para a saúde da criança -diminuição da morbidade, hospitalizações, alergias, obesidade, hipertensão, colesterol alto e diabetes- e da mãe, involução uterina mais rápida, redução da hemorragia pós-parto por conta da liberação de ocitocina, perda mais rápida de peso, diminuição do risco de câncer de mama e ovário (BRASIL, 2012).

O cuidado com a criança aborda os principais temas sobre saúde da criança e procura prevenir doenças e orientar aos pais a partir do acompanhamento infantil em diversas áreas. A realização de visitas, o caderno de imunizações, o trabalho de orientação a mãe, incentivo ao aleitamento, todas estas ações contribuem para a melhoria da qualidade de vida e saúde da criança.

## 1.2 VACINAÇÃO

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, foi resultado do programa de vacinação contra a varíola, criado por Oswaldo Cruz. Desde sua criação, as imunizações foram planejadas e sistematizadas, levando a diversos sucessos na erradicação e controle de doenças como a febre amarela, poliomielite, tétano, gripe, coqueluche e sarampo (BRASIL, 2003).

No processo de aperfeiçoamento do PNI a descentralização permitiu a instalação de um novo perfil gerencial, com integração municipal, estadual e federal para a discussão de normas, metas e resultados, possibilitando a contínua modernização de infraestrutura e operações. A integração das Secretarias Municipais de Saúde impulsionou as estratégias de imunização (BRASIL, 2003).

Os dias nacionais de vacinação, iniciados em 1980 como uma ação contra a poliomielite, foram aproveitados para a aplicação das vacinas contra a tríplice viral (caxumba, sarampo e rubéola) e sarampo. Com o tempo, constatou-se que a vacinação conjunta não afetava os resultados de imunização e a estratégia passou a ser adotada (BRASIL, 2003).

Os anos 90 foram marcados por uma série de avanços. Com o advento do Estatuto da Criança, iniciou-se o trabalho conjunto entre o PNI e entidades de defesa dos direitos da criança, como a Sociedade Brasileira de Pediatria. Foi criado o Comitê Técnico Assessor em Imunizações (CTAI), que respaldaria o programa em questões técnico-científicas (BRASIL, 2017b).

O Plano Nacional de Controle e Eliminação de Sarampo foi criado em 1992, devido aos altos índices de incidência da doença, concentrada em indivíduos de 9 meses a 14 anos de idade. Neste mesmo ano, o Plano de Eliminação do Tétano Neonatal também foi implantado, priorizando mulheres em idade fértil (BRASIL, 2017b).

O calendário de vacinação da criança foi instituído em 2004 e a inclusão da imunização oral de rotavírus humano ocorreu dois anos depois. Em 2012, também foram introduzidas as vacinas de poliomielite inativada (VIP) e pentavalente (DTP+Hib+Hepatite B) que previne contra difteria, tétano, coqueluche, hepatite B e doenças causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. Em 2013, a tetraviral (tríplice viral +varicela). Entre as incorporações de 2014 estão a vacina da hepatite A para crianças de um ano, a vacina dTpa (tétano, difteria e coqueluche acelular) para gestantes e vacina contra o HPV para meninas de 9 a 13 anos (BRASIL, 2017b).

Maiores informações sobre o calendário vacinal no ANEXO A.

A vacinação é uma ação preventiva de particular interesse por seu baixo custo e bom resultado. No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações obteve sucesso na erradicação da varíola e poliomielite, além de controlar o tétano neonatal, o sarampo e a coqueluche, contribuindo para a redução da morbimortalidade infantil (ROSA, 2016).

Um forte exemplo de eficácia do programa é observado nos registros da incidência de sarampo após a implantação do Plano de Controle e Eliminação do Sarampo. A vigilância epidemiológica registrou cobertura vacinal de 96% da população que se desejava atingir, mais de 48 milhões de crianças. Após a vacinação, no mesmo ano, foram registrados 3.324 casos, em contraste aos 45.778 casos em 1990 e 23.990 em 1991 (ROSA, 2016).

A vacina Salk contra a poliomielite obteve aprovação de uso nos Estados Unidos em 1955 e no mesmo ano foi implementado seu uso no Brasil. Em 1961, ocorre a troca da vacina Salk pela Sabin, aprovada em 1960, justificada pelo seu baixo custo, inocuidade, facilidade de aplicação (oral), efeito protetor prolongado e capacidade de multiplicação no sistema digestivo (DILENE, 2011). Na Tabela 1 a seguir é possível perceber claramente a relação entre o número de doses da vacina Sabin distribuídas à população infantil e a diminuição dos coeficientes de morbidade da poliomielite:



**Tabela 1** - Relação entre a morbidade da poliomielite e número de doses de vacina oral administradas.

Anos	Morbidade por poliomielite	Número de doses de vacina oral
1960	20	
1961	11	
<b>1962</b>	<b>4,5</b>	<b>7</b>
<b>1963</b>	<b>11</b>	<b>1</b>
1964	7	12
1965	6,5	3
1966	4	12
1967	0,5	22
1968	0,5	18
1969	0,5	14
1970	0,5	12
1971	3	17
1972	1	10
1973	3	9,5

Fonte: Adaptado de Barbosa e Stewein (1980).

A Tabela 2 a seguir relaciona as taxas de mortalidade no país de 1930 a 1990. A taxa de mortalidade infantil decresce significativamente a partir de 1975, após a implantação do Programa Nacional de Imunizações.

**Tabela 2** – Taxa de mortalidade infantil, segundo as grandes regiões. Brasil - 1930/1990.(1999)

Ano	Taxa de mortalidade infantil (%)					
	Brasil	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	Centro-Oeste
1955	128,2	127,5	169,6	108,0	94,7	114,0
1960	124,0	122,9	164,1	110,0	96,0	115,0
1965	116,0	111,3	153,5	96,0	84,0	99,0
1970	115,0	104,3	146,4	96,2	81,9	89,7
<b>1975</b>	<b>100,0</b>	<b>94,0</b>	<b>128,0</b>	<b>86,0</b>	<b>72,0</b>	<b>77,0</b>
1980	<b>82,8</b>	<b>79,4</b>	<b>117,6</b>	<b>57,0</b>	<b>58,9</b>	<b>69,6</b>
1985	62,9	60,8	93,6	42,6	39,5	47,1
1990	48,3	44,6	74,3	33,6	27,4	31,2

Fonte: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (1999).

Os resultados do programa dependem diretamente da cobertura vacinal e, neste sentido, diversos desafios são enfrentados. Entre eles está a extensão do território brasileiro, a falta de recursos para o transporte de profissionais da saúde, dificuldade de acesso que leva a demanda de transporte aéreo ou por barcos, que acarretam e obstáculos para as boas práticas de armazenamento. Pode-se destacar também a necessidade de empenho na comunicação com populações indígenas e a criação de esquemas de gerenciamento para garantir o acesso às populações mais pobres (BRASIL, 2003).

Nas fronteiras, são relatados casos de imigrantes que, para ter acesso às vacinas, declaram ser brasileiros, tornando difícil a distinção para os vacinadores. Outra situação é o delineamento confuso de fronteiras, que também dificulta a distinção (BRASIL, 2003).

Na região a equipe de saúde pode ser recebida de diversas maneiras pela comunidade, por isso pode ser necessário dialogar com os indivíduos de maneira calma, explicando o motivo da vacinação e sua importância. É o caso, por exemplo, de crianças, idosos e indivíduos que não querem ser vacinados ou não conhecem a imunização (BRASIL, 2003).

Rosa (2016) aponta outros fatores que influenciam na cobertura vacinal: doença da criança na época da aplicação, esquecimento da data, falta de imunobiológicos na unidade de saúde, falta de compreensão sobre a importância de seguir o calendário de vacinação, distância entre a residência e a unidade de saúde, atendimento rápido devido à lotação dos serviços, impossibilitando a orientação adequada dos pais.

Destaca que a educação em saúde é fundamental para a adesão a vacinação, uma vez que esclarece possíveis dúvidas quanto à contraindicações e a importância do cumprimento do calendário vacinal para garantir a imunização. Os funcionários devem estar sempre atualizados e preparados para orientar os pais quanto a possíveis efeitos adversos, contraindicações e a importância do cumprimento do calendário (ROSA, 2016).

## **2. OBJETIVO**

A falta de informações acerca da população pediátrica é um problema enfrentado pelos profissionais da saúde. O trabalho tem por objetivo reunir em revisão bibliográfica informações sobre os principais temas de atenção farmacêutica em pediatria.

## **3. MÉTODO**

Revisão bibliográfica das principais bases de dados em saúde: Pubmed, Lilacs, Scielo, Micromedex, Medline, BVS, Capes e Science Direct. Foram selecionados livros, teses de mestrado e doutorado, totalizando 120 referências.

## **4. FARMACOCINÉTICA CLÍNICA**

A farmacocinética representa a descrição matemática do movimento de fármacos pelo organismo e pode ser descrita pelos processos de absorção, distribuição, metabolismo e excreção. A farmacocinética clínica tem como objetivo a construção de um regime posológico adequado, de forma a maximizar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos adversos(YAFFE; ARANDA, 2005); (AIZENSTEIN, 2010).

Os efeitos produzidos por fármacos são decorrentes de uma série de eventos que envolvem as fases biofarmacêutica, farmacocinética e farmacodinâmica. A fase biofarmacêutica se concentra em aspectos farmacotécnicos que podem influenciar o efeito terapêutico. Já a fase farmacodinâmica esta relacionada com o mecanismo de ação do fármaco, e envolve entre outros aspectos a capacidade de interação com o receptor(AIZENSTEIN, 2010).

Na farmacocinética, os processos são medidos por parâmetros, entre os mais importantes estão o volume de distribuição, *clearance* (depuração) e meia vida de eliminação (YAFFE; ARANDA, 2005). Para a administração extravascular, devemos levar em consideração a biodisponibilidade e a taxa de absorção (LIRA, 2014). Estes parâmetros fornecem informações que, ao serem avaliadas, auxiliam e norteiam a escolha da farmacoterapia e regime posológico (AIZENSTEIN, 2010).

Na população pediátrica, o estudo farmacocinético está intimamente ligado às questões de crescimento e desenvolvimento da criança, pois este fator pode alterar processos e parâmetros que exigem adequações na farmacoterapia, posologia e toxicologia dos medicamentos. Poucos estudos são conduzidos em crianças, por questões éticas e legais, culminando na falta de informações sobre os efeitos dos medicamentos nesta população. Este cenário constitui um problema sério para o uso racional de medicamentos em crianças.

A farmacocinética durante o desenvolvimento se propõe a estudar as características próprias das crianças em relação a cada fase da vida que irão influenciar os processos farmacocinéticos. A idade crítica, onde as alterações fisiológicas ocorrem com extrema rapidez, é até 2 anos de idade, por isso recém nascidos e infantes constituem o maior grupo de risco para o surgimento de problemas relacionados ao uso de medicamentos.

Historicamente, a farmacologia voltada às crianças era construída a partir de modelos adultos. A noção de que a criança é um 'pequeno adulto' ou de que o crescimento é um processo linear permeou muitos anos da história.

Pediatria não lida com homens e mulheres em miniatura, com doses reduzidas e a mesma classe de doenças em corpos menores. Ela tem seu próprio intervalo e horizontes independentes (KEARNS et al., 2003).

A afirmação acima representa a mudança de paradigma apresentada por Abraham Jacobi, pioneiro na pediatria norte americana. Essa mudança perdura até os dias de hoje. Existe a ciência de que crianças são indivíduos particulares, aos quais diretrizes terapêuticas e cuidados devem ser adaptados e modificados de acordo com o estágio de vida.

A cada fase do crescimento (Tabela 3), as características fisiológicas vão se aproximando às adultas, levando inclusive a mudanças gerais na composição corporal. As principais maturações estão relacionadas ao funcionamento de órgãos importantes para o metabolismo, como fígado e rins.

**Tabela 3** - Fases evolutivas da criança.

<b>Classificação</b>	<b>Definição</b>
Neonato (recém nascido)	Até um mês de vida
Neonato prematuro	Menos que 37 semanas de gestação
Lactente (infante)	De um mês a um ano de vida
Criança	1 a 12 anos
Adolescente	12 a 18 anos

Fonte: adaptado pela autora com dados de Storpirtis et al. (2011).

Nesta seção, são detalhadas as características de crianças em relação aos aspectos farmacocinéticos.

#### 4.1 ABSORÇÃO

Fármacos administrados por vias extravasculares, em contraste com intravasculares, passam pelo processo de absorção antes de atingir a circulação sistêmica (HONG; ROSENBAUM, 2014). Em crianças, principalmente até dois anos de idade, o processo de desenvolvimento afeta fatores que influenciam na absorção, alterando de maneira direta a biodisponibilidade de fármacos.

O volume de produção de ácidos gástricos é baixo na infância, permanecendo assim até a idade de 7 anos. O pH estomacal logo após o nascimento é neutro, porém diminui para a faixa de 1 a 3 em até 48 horas. No recém-nascido, o pH lentamente retorna para a neutralidade até o oitavo dia e a partir deste ponto diminui gradualmente até atingir valores comparáveis a adultos, que ocorre com aproximadamente dois anos de idade (HONG; ROSENBAUM, 2014).

O esvaziamento gástrico é irregular no neonato e prolongado em relação a adultos, igualando-se ao adulto em infantes de seis a oito meses (HONG; ROSENBAUM, 2014). Este fator, junto a motilidade gastrointestinal irregular em neonatos, culmina no aumento do tempo de trânsito intestinal em recém nascidos prematuros que pode levar de 8-96 horas, enquanto em adultos leva de 4-12 horas.

Em infantes até 23 meses, a motilidade é maior e a taxa de esvaziamento gástrico apresenta similaridade a do adulto (YAFFE; ARANDA, 2005).

A dieta de infantes pelos primeiros seis meses consiste majoritariamente de leite materno, que combinado ao esvaziamento gástrico prolongado e alimentação frequente resulta na presença de nutrientes no estômago entre refeições (YAFFE; ARANDA, 2005). Conseqüentemente, alguns medicamentos podem ter a absorção influenciada pela presença do alimento.

A atividade da lipase pancreática e  $\alpha$ -amilase em recém nascidos até o início da infância é reduzida, levando a diminuição do metabolismo de primeira passagem, com menor funcionamento enzimático (YAFFE; ARANDA, 2005).

No intestino, a superfície de contato é maior em infantes e pequenas crianças, assim como a permeabilidade intestinal, que proporciona a absorção de proteínas intactas e fármacos de alto peso molecular. Mudanças no fluxo sanguíneo visceral durante as primeiras duas ou três semanas de vida podem influenciar a taxa de absorção por alterar o gradiente de concentração na mucosa intestinal (KEARNS et al., 2003).

Enzimas intestinais responsáveis pelo metabolismo de fármacos podem ter sua atividade alterada em função da idade. Por exemplo, a ontogenia da expressão do transportador intestinal de efluxo pgP (MDR1) no trato gastrointestinal é controversa, mas sua expressão é menor em neonatos e igual a adulta em infantes de até um ano (MOOIJ et al., 2014).

A absorção percutânea é influenciada pelo desenvolvimento do tecido epidérmico. A imaturidade da barreira epidérmica (baixa queratinização), alta hidratação do estrato córneo e área superficial relativamente grande aumentam a capacidade de absorção deste tecido, quando comparado a adultos. Por este motivo não é indicado o uso de álcool na pele de crianças com o objetivo diminuir a temperatura corporal. O aumento na absorção pode causar efeitos tóxicos (DIPIRO et al., 2014), (Quadro 1).

**Quadro 1 – Fatores do desenvolvimento que afetam a farmacocinética em neonatos e infantes**

Fatores Fisiológicos	Diferença quando comparado a adultos	Implicações Farmacocinéticas	Exemplos
Absorção oral: pH gástrico	↑	↓ Biodisponibilidade (bases fracas)	Penicilina G, ampicilina, nafciclina
		↑ Biodisponibilidade (ácidos fracos)	Fenitoína, fenobarbital, ganciclovir
Tempo de esvaziamento gástrico	↑	Absorção prolongada	Fenobarbital, digoxina e sulfonamidas
Enzimas intestinais: CYP3A4	↓	↑ Biodisponibilidade	Midazolam
GST	↑	↓ Biodisponibilidade	Bisulfan
Transportadores intestinais	↓	↓ Biodisponibilidade	Gabapentina
Absorção percutânea: Hidratação da epiderme	↑	↑ Biodisponibilidade	Esteróides
Absorção intramuscular: Fluxo sanguíneo na musculatura esquelética	Variável	Desconhecido	--

\*Legenda: ↑ aumentado em relação adultos, ↓ diminuído em relação a adultos.

Fonte: Hong e Rosenbaum (2014, p. 264, tradução nossa).

As vias de administração também são um fator importante para a absorção de fármacos. Na via intramuscular, a absorção pode ser alterada em infantes prematuros por conta das diferenças de massa muscular relativa, perfusão baixa em vários músculos, instabilidade vasomotora periférica e contrações musculares periféricas insuficientes. O efeito destas alterações não é previsível. Por exemplo, enquanto a absorção de fenobarbital foi considerada rápida nesta via, o diazepam teve absorção diminuída. Portanto é raramente utilizada, exceto quando há emergências ou quando a via intravascular é inacessível(DIPIRO et al., 2014).

Diante destes aspectos, são esperadas alterações na absorção pela diminuição/aumento da biodisponibilidade, fração livre do fármaco e dissolução, tempo de trânsito gastrointestinal, entre outros. As características do fármaco também influenciam o desfecho clínico. O Quadro 2 a seguir sumariza as principais causas de alterações na absorção de fármacos.

**Quadro 2** - Fatores que influenciam a absorção de fármacos.

<b>Fármaco</b>	<b>Indivíduo</b>
Via de administração	Acidez gástrica
Coeficiente de partição óleo/água	Esvaziamento gástrico
pKa	Motilidade gastrointestinal
Formulação / forma farmacêutica	Superfície de contato gastrointestinal
No caso de formas sólidas: tempo de desintegração e dissolução.	Enzimas que metabolizam fármacos e transportadores intestinais
Via de administração	Secreção de bile e lípase pancreática
Coeficiente de partição óleo/água	Metabolismo de primeira passagem
	Dieta

Fonte: Elaborado pela autora.

#### 4.2 DISTRIBUIÇÃO

Dentre os fatores que afetam a distribuição de fármacos encontram-se aqueles ligados ao desenvolvimento da criança, a doenças e ao fármaco. Por ser responsável pelas diferentes concentrações de fármaco nos vários órgãos de composições distintas, a distribuição afetará a eficácia e a ação (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015).

Na fisiologia pediátrica as alterações na composição corpórea (concentração, presença ou ausência de proteínas plasmáticas), concentração de água e gordura, variabilidade do fluxo sanguíneo local, perfusão do órgão, permeabilidade de membranas celulares, mudanças no equilíbrio ácido-básico, débito cardíaco afetam a distribuição (KEARNS et al., 2003); (ABDEL-RAHMAN et al., 2014).

Aos fatores ligados às características do fármaco a ser administrado são a afinidade pelo plasma e proteínas plasmáticas, coeficiente de partição óleo/água, peso molecular, grau de ionização em pH fisiológico (YAFFE; ARANDA, 2005).

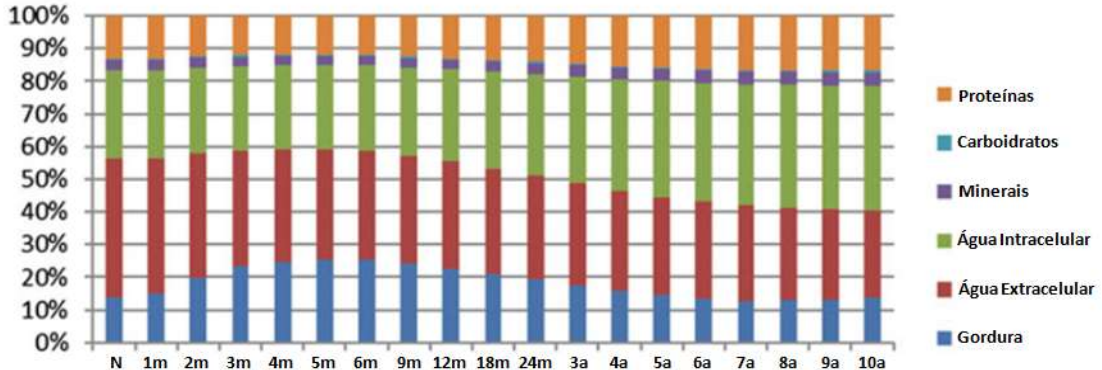
As mudanças na composição corpórea alteram a resposta a fármacos, toxicidade (janela terapêutica) e os regime posológicos. Os primeiros dois anos de vida pós natal são um período de rápido crescimento e desenvolvimento. A maior parte das mudanças na composição corpórea ocorrem neste período. A superfície corporal, por exemplo, dobra em área de extensão (ABDEL-RAHMAN et al., 2014). A proporção de proteínas aumenta, assim como a de água intracelular. O gasto calórico é de três a quatro vezes maior no primeiro ano.



Ocorre aumento do volume de água extracelular e total em neonatos e jovens infantes em comparação com adultos (KEARNS et al., 2003). Isso afeta como muitos fármacos estão distribuídos, o que é importante para determinar a concentração do fármaco em sítios de ação, especialmente para fármacos hidrossolúveis.

Variações na composição e quantidade de proteínas plasmáticas como albumina e alfa-glicoproteína ácida também podem influenciar a distribuição de fármacos (Gráfico 1). A redução no total de proteínas plasmáticas no neonato e jovem infante aumenta a fração livre de fármacos ligantes, aumentando sua biodisponibilidade (KEARNS et al., 2003), o que pode levar a um aumento da resposta ou até toxicidade (ABDEL-RAHMAN et al., 2014) dependendo da janela terapêutica do fármaco. Outro fator que pode aumentar a fração livre do fármaco é os ligantes de proteínas plasmáticas de caráter competitivo, como ácidos graxos livres e bilirrubina.

**Gráfico 1** – Mudanças nas proporções da composição corporal na infância.



\*Legenda: N- Nascimento; m- meses; a-anos.

Fonte: Adaptado pela autora com dados de Abdel-Rahman (2014, tradução nossa).

Fisiologicamente, a bilirrubina se liga a albumina em neonatos (Quadro 3). Alguns fármacos competem pelo sítio de ligação da albumina, deslocando a bilirrubina que fica livre no sangue. Por conta da alta permeabilidade da barreira hematoencefálica, o excesso de bilirrubina pode se depositar no tecido cerebral, causando a encefalopatia bilirrubínica em recém nascidos com icterícia. Um exemplo de grupo de fármacos que causam essa condição são os antibióticos derivados da sulfonamida. Este efeito foi observado na administração de sulfas a neonatos na profilaxia de sepse (ABDEL-RAHMAN et al., 2014).

Por outro lado, quando há aumento na concentração de bilirrubina e ácidos graxos livres, por razões fisiológicas a competição entre o fármaco e as substâncias endógenas leva ao aumento da concentração da fração livre do fármaco no sangue (KEARNS et al., 2003).

**Quadro 3** - Capacidade de ligação de proteínas plasmáticas de neonatos, infantes, crianças em relação a adultos.

Parâmetro	Neonato	Infante	Criança
Proteínas totais	↓	↓	Equivalente
Albumina plasmática	↓	Equivalente	Equivalente
Globulina plasmática	↓	↓	Equivalente
$\alpha_1$ - glicoproteína ácida	↓	Desconhecido	Equivalente
Ácidos graxos livres	↑	Equivalente	Equivalente
Bilirrubina não conjugada	↑	Equivalente	Equivalente

\*Legenda: ↑ aumentado em relação adultos, ↓ diminuído em relação a adultos.

Fonte: Adaptado pela autora com dados de Batchelor e Marriott (2015, tradução nossa).

\*Neonato: até 2 meses. Infante: de 1 mês a 1 ano. Criança: de 1 a 12 anos.

Boa parte da distribuição do fármaco se dá por difusão passiva, ao longo de diferenças de gradiente e ligação do fármaco a componentes teciduais. A capacidade do tecido de produzir transportadores que se configurem uma barreira a passagem do fármaco também contribui para uma boa distribuição. Um exemplo é a glicoproteína p (pgP), transportador que funciona como bomba de efluxo capaz de expulsar toxinas e xenobióticos das células. A expressão e localização desta proteína em tecidos facilitam sua habilidade de limitar a captação de substâncias xenofóbicas a estes sítios (ABDEL-RAHMAN et al., 2014).

Em um estudo de revisão sobre a influência da expressão de pgP no tecido cerebral no efeito de opioides, Lam e Koren (2014) concluem que crianças são mais suscetíveis aos efeitos da morfina que adultos, uma vez que recém nascidos apresentaram o mesmo grau de depressão respiratória que adultos quando receberam uma dose 3 vezes menor do opioides. Recém nascidos de até 7 dias requerem doses menores de morfina para o manejo de dor. Isso indica que a expressão de pgP em crianças é significativamente menor que em adultos. A

imaturidade metabólica também tem grande participação na suscetibilidade aos fármacos.

O amadurecimento, crescimento e diferenciação de órgãos ocorrem principalmente na infância (entre 2 a 11 anos), a um ritmo menor que nos primeiros anos de vida. Este processo de crescimento e maturação é a principal diferença entre infantes, crianças e adultos (ABDEL-RAHMAN et al., 2014), (Quadro 4).

**Quadro 4** – Fatores que influenciam a distribuição de fármacos.

Fatores Fisiológicos	Diferença quando comparado a adultos	Implicações Farmacocinéticas	Exemplos	Implicação Clínica
Relação entre água:ácidos graxos na composição corporal	↑	↑ Volume de distribuição (fármacos hidrofílicos)	Gentamicina, linezolid, fenobarbital, propofol	Aumento de doses normalizadas por peso corporal (mg/kg) para atingir concentração plasmática terapêutica
		↓ Volume de distribuição (fármacos lipofílicos)	Diazepam, lorazepam	Diminuição de doses normalizadas por peso corporal (mg/kg) para atingir concentração plasmática terapêutica
Ligação a proteínas plasmáticas	↓	↑ Fração livre de fármacos	Sulfonamidas	Diminuição de doses normalizadas por peso corporal (mg/kg) para atingir concentração plasmática terapêutica

\*Legenda: ↑ aumentado em relação adultos, ↓ diminuído em relação a adultos.

Fonte: Adaptado pela autora com dados de Hong e Rosenbaum (2014, tradução nossa) e Van den Anker (2010, tradução nossa).

### 4.3 METABOLISMO: FÍGADO

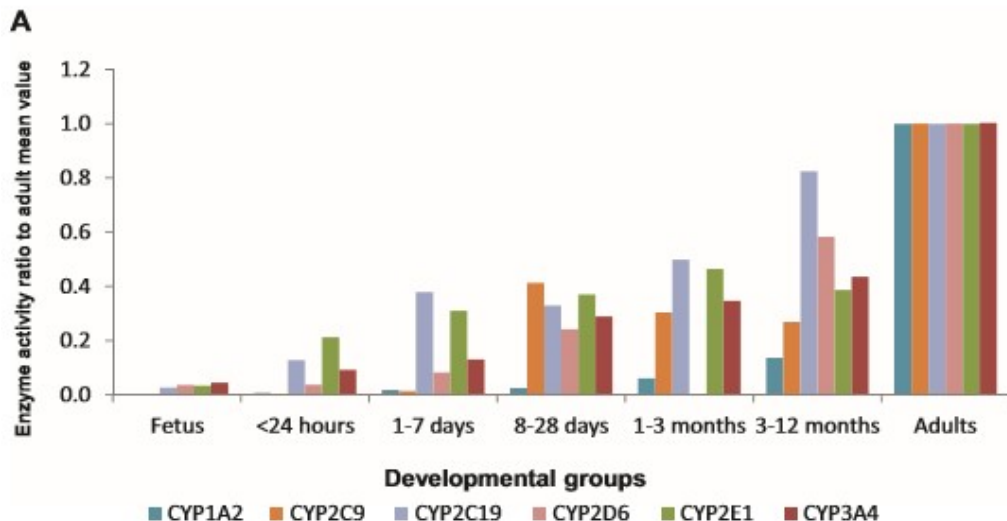
O *clearance* dos fármacos depende do metabolismo hepático e da excreção renal. O metabolismo de fase I envolve reações oxidativas, redutoras e hidrolíticas (YAFFE; ARANDA, 2005) mediadas principalmente pelas enzimas do citocromo P450, uma superfamília de proteínas heme (HONG; ROSENBAUM, 2014). A fase II, ou metabolismo sintético, envolve conjugação do substrato para um composto polar como ácido glicurônico, sulfato ou glicina que será excretado mais facilmente (YAFFE; ARANDA, 2005).

Em geral, o metabolismo de fármacos em infantes é menor que em adultos. Há diferenças importantes na maturação de vias metabólicas em infantes prematuros. A via de sulfatação é bem desenvolvida, em contraste com a glucuronidação. Esta via parece se desenvolver com a idade e seu funcionamento pleno ocorre até um ano (DIPIRO et al., 2014).

A expressão de enzimas de fase I, como as do citocromo P450 muda durante o desenvolvimento. CYP3A7, a isoforma predominante no fígado fetal, protege o feto por detoxificar a prasterona e derivados do ácido retinóico potencialmente teratogênicos. A expressão de CYP3A7 aumenta logo após o nascimento e então diminui rapidamente para níveis indetectáveis em adultos.

Diferentes padrões de expressão pós natal de isoformas específicas CYPs foram detectados (Gráfico 2). Horas após o nascimento, há um pico de atividade de CYP2E1, e CYP2D6 é detectável logo depois. CYP3A4 e CYP2C (CYP2CP e CYP2C19) aparecem na primeira semana de vida, enquanto CYP1A2 é a última CYP hepática a aparecer, entre um e três meses de idade (KEARNS et al., 2003).

**Gráfico 2** - Ontogenia das CYPs primárias.



Fonte: Hong e Rosenbaum (2014, tradução nossa).

A atividade das CYP pode ser detectada pelo estudo do *clearance* de fármacos metabolizados por estas enzimas. O *clearance* da cafeína reflete a atividade da CYP1A2 que em crianças é próximo aos valores adultos, em exceção

aos seis meses de idade em que a eliminação infantil é maior que a adulta (KEARNS et al., 2003).

A ontogenia das reações de conjugação, que envolvem enzimas de fase II, não é bem estabelecida. Os dados disponíveis indicam que as isoformas da glucoroniltransferase (UGT) tem perfis de maturação diferentes. A glucuronidação do acetaminofeno, substrato da UGT1A6 e, em menor nível, UGT1A9, é baixo em recém nascidos e crianças jovens quando comparado com adolescentes e adultos. A morfina, substrato da UGT2B7 pode ser detectada em infantes prematuras com 24 semanas gestacionais. A depuração da morfina possui correlação com a idade pós concepcional e quadriplica entre 27 e 40 semanas pós concepcionais (semanas da gestação somadas às semanas pós nascimento), justificando o aumento de doses de morfina para manter a analgesia (KEARNS et al., 2003).

O Quadro 5 a seguir mostra a detecção de atividade enzimática de acordo com a fase de crescimento da criança para enzimas de fase II:

**Quadro 5** - Comparação de expressão enzimática em crianças em adultos.

Isoenzima	Feto	Neonato (0-1mês)	1 mês – 1 ano	Adulto	Observações
UDP glucoroniltransferase (UGT)					
UGT 1A1	-	+	+	+	Níveis adultos obtidos de 3 a seis meses de idade
UGT1A6	-	+	+	+	Maturação completa até a puberdade
UGT 2B7	+	+	+	+	Níveis adultos alcançados de 2 a 3 meses
Sulfotransferases (SULT)					
SULT 1A3	++	+	+	-	Decresce no período perinatal
Glutationa S-transferase (GST)					
GSTA1/2	+	++	++	++	Aumento rápido após o nascimento
GSTM	+	++	++	++	Aumento rápido após o nascimento
GSTP	++	+	+	-	Diminuição no período perinatal
Epóxido-hidrolase (EPH)					
EPHX 1	+	+	+	+	Não há relação entre idade gestacional e expressão de EPHX1/2
EPHX2	+	+	+	+	
N-acetiltransferase (NAT)					
NAT2	+	+	+	+	O metabolismo da isoniazida é mais afetado pelo polimorfismo desta

					enzima que pela ontogenia
Enzimas citocromo P450					
CYP1A2	-	+	+	++	
CYP2E1	+	+	+	++	
CYP2D6	+	+	-	-	
CYP3A4	+	+	+	++	
Outras CYP	+	+	+	++	

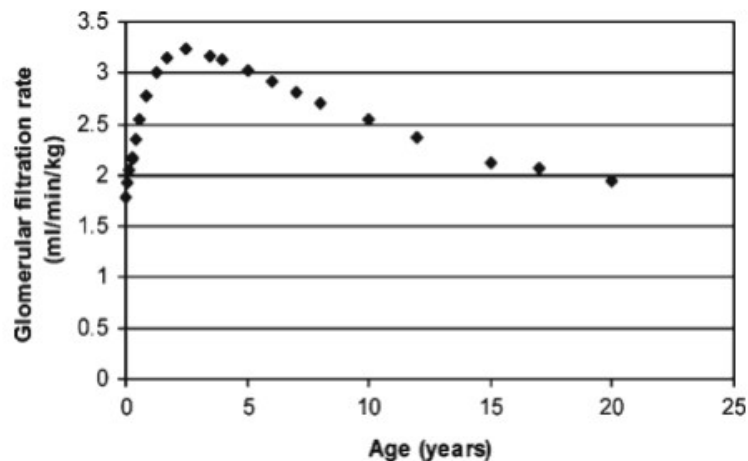
Legenda: - não detectável, + detectável, ++ em pleno funcionamento.

Fonte: Adaptado pela autora com dados de Hong e Rosenbaum (2014, tradução nossa) e Neal-Kluever (2014, tradução nossa).

#### 4.4 ELIMINAÇÃO

A eliminação de fármacos e seus metabólitos ocorre majoritariamente pelos rins. A taxa de filtração glomerular é um dos parâmetros utilizados para comparar a capacidade de eliminação em crianças e adultos. Em neonatos, é de 2 a 4mL/min/dobra em até uma semana de vida. Cresce durante o primeiro ano e atinge valores adultos de seis a doze meses após o nascimento (Gráfico 3)(BATCHELOR; MARRIOTT, 2015; YAFFE; ARANDA, 2005).

**Gráfico 3** – Taxa de filtração glomerular de acordo com a idade



Fonte: Retirado de Chen et.al. (2006).

A excreção renal de fármacos em sua forma original é menor em recém nascidos devido a imaturidade de sua função renal. Apesar disso, a filtração glomerular e a secreção tubular renal encontram-se aumentadas em infantes e crianças na idade da pré escola quando comparadas a adultos, enquanto que em recém nascidos ambos parâmetros são baixos, (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015; CHEN et al., 2006; VAN DEN ANKER; COPPES; KOREN, 2012). Quando

aumentadas estas taxas podem levar ao aumento da velocidade de eliminação e diminuição da meia vida de alguns fármacos.

Foi observado que a excreção renal da cimetidina, cetirizina e levetiracetam em infantes é igual ou maior que em adultos (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015). Esta observação pode ser explicada pelo tamanho acentuado dos rins durante este período, apesar da menor perfusão renal, de 20 a 30% daquela encontrada em adultos (YOKOI, 2009).

Além das taxas de filtração e secreção, o transporte tubular também pode influenciar a eliminação de fármacos. A ontogenia da glicoproteína P é um bom exemplo disso. De acordo com estudos feitos com a digoxina, crianças em idade pré-escolar necessitam de doses três vezes maiores por peso corporal que adultos (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015).

O pH urinário pode influenciar na reabsorção de ácidos e bases fracos, o que leva a diferentes resultados na eliminação. Considerando que o pH urinário de infantes é menor que os valores adultos, a reabsorção de ácidos fracos pode ser aumentada (BATCHELOR; MARRIOTT, 2015). É esperado que o pH urinário se normalize até 3 meses de idade (YOKOI, 2009).

A reabsorção tubular é a última função renal a atingir a maturidade, aos 2 anos de idade (HONG; ROSENBAUM, 2014), (Quadro 6).

**Quadro 6** - Fatores que afetam a eliminação de fármacos e sua relação com o referencial adulto.

Fatores Fisiológicos	Neonatos	3-5 meses	6-11 meses
Secreção tubular renal máxima	↓	↓	↓
Filtração glomerular	↓	↓	Equivalente
Reabsorção tubular	↓	↓	↓
pH urinário	↓	Equivalente	Equivalente
Clearance renal	↓	↓	↓
Clearance biliar	↓	--	--

\*Legenda: ↑ aumentado em relação adultos, ↓ diminuído em relação a adultos.

Fonte: Adaptado pela autora com dados de Crawford, Terry e Rourke (1950, tradução nossa).

#### 4.5 AJUSTE DE DOSE

A população pediátrica tem como característica principal o constante crescimento e desenvolvimento. Por esta razão, a administração de medicamentos necessita de correção da dose.

A dosagem na pediatria é quase sempre adaptada, tomando como base as doses administradas a adultos. Existem poucos medicamentos adaptados a realidade infantil. Este cenário representa um problema no contexto do uso racional de medicamentos nesta população.

Para encontrar a dose correta de um medicamento neste caso, uma série de parâmetros farmacocinéticos devem ser levados em consideração, assim como as modificações fisiológicas ao longo do desenvolvimento da criança que levam a alteração destes parâmetros. Por exemplo, a composição corporal irá alterar o volume de distribuição ou a capacidade de ligação a proteínas plasmáticas; o desenvolvimento dos órgãos, como o fígado, pode alterar a medida de enzimas metabolizantes.

O conhecimento destes parâmetros em crianças e suas consequências farmacocinéticas e farmacodinâmicas levou ao aumento da segurança e eficácia da terapia medicamentosa principalmente em crianças até dois anos, período em que o desenvolvimento é mais rápido (ABDEL-RAHMAN et al., 2014). O estudo farmacológico voltado ao crescimento e desenvolvimento é chamado farmacologia do desenvolvimento.

Os principais parâmetros utilizados para o cálculo de dose são a idade, peso corporal e superfície corpórea. A superfície corpórea é a mais indicada pois há relação entre ela e alguns parâmetros fisiológicos importantes na eliminação de fármacos, como débito cardíaco, metabolismo respiratório, volume sanguíneo, volume de água extracelular, taxa de filtração glomerular, fluxo sanguíneo renal (YAFFE; ARANDA, 2005). Ela é definida pela fórmula:

$$S = 0,007184 \cdot X^{0,425} \cdot Y^{0,725}$$

Onde X é o peso em kg; Y, a altura em cm e S, a superfície corporal.



Uma aproximação do cálculo de dose a partir da regra da superfície corporal é obtida quando a dose é calculada de acordo com o peso a potência de 0.7 (YAFFE; ARANDA, 2005):

$$Dose_{pediátrica} = dose_{adulto} \left( \frac{peso_{criança}}{peso_{adulto}} \right)^{0.7} \text{(YAFFE; ARANDA, 2005)}$$

A diferença entre o uso da superfície e peso corporal é notável em pacientes de menores faixas etárias. Enquanto para pacientes de 12 anos a dosagem baseada em superfície corporal é 1.2 vezes maior que em peso corporal, em pacientes de 2 anos a relação entre a dose baseada na superfície corporal e peso corporal é de 1.7. O cálculo baseado na superfície corporal se aproxima ao cálculo baseado no peso corporal com o aumento da idade da criança (Tabela 4). Tomando como referência, por exemplo um homem de 70 kg e 1,8 m com superfície corpórea de 1,88, ao qual seria administrada dose de 100 mg de fenobarbital, é possível calcular a dose para os seguintes indivíduos:

S2 → criança de 1 mês, 4 kg, 53 cm

S3 → criança de 1 ano, 10 kg, 73 cm

S4 → criança de 12 anos, 40 kg, 148 cm

**Tabela 4** – Comparação entre doses calculadas por superfície e peso corporal

Cálculos	Dose S2	Dose S3	Dose S4
Superfície corporal	12,6	22,8	68,6
Peso corporal	5,7	14,28	67

\*Superfície corporal baseada na fórmula:  $S = 0,007184 \cdot X^{0,425} \cdot Y^{0,725}$ , que é uma aproximação da fórmula de Dubois & Dubois. Dose por peso calculada pela fórmula:  $DP = \frac{peso}{70} \times dose_{adulto}$ . Dose por superfície corporal baseada na fórmula:  $DP = \frac{SC_{criança}}{SC_{adulto}} \times Dose_{adulto}$ , sendo SC: superfície corpórea.

O cálculo por superfície corporal resulta em valores proporcionalmente maiores em crianças menores, podendo causar intoxicações agudas. Em crianças mais velhas, no entanto, limita o risco de overdose. É importante salientar que o metabolismo de crianças pode ultrapassar o adulto e por isso deve-se observar o fármaco e a fase do desenvolvimento da criança para aplicar as fórmulas de ajuste de dose. Alguns detalhamentos sobre os cálculos de dose e a fisiologia pediátrica são relatados abaixo.

O volume de distribuição ( $V_d$ ) de alguns fármacos hidrofílicos é maior em infantes devido ao maior volume de água extracelular nesta população. Fármacos hidrofílicos com alto  $V_d$  (maior que 0,6L/kg) em adultos devem ser normalizados pelo peso corporal pois se ligam mais os tecidos e esta capacidade não é alterada em infantes, enquanto aqueles com baixo  $V_d$  (menor que 0,4L/kg) distribuem-se pelo fluido extracelular, que se correlaciona com a área de superfície corporal do infante e por isso devem ser normalizados de acordo com a superfície corpórea (BARTELINK et al., 2006).

Fármacos metabolizados principalmente pelo fígado devem ser administrados com cuidado até os 2 meses de idade e os ajustes de dose devem se basear em estudos de resposta e monitoramento terapêutico específicos do fármaco. Entre dois e seis meses, o cálculo pode ser baseado no peso corporal. Após seis meses, na superfície corporal, com exceção de daqueles metabolizados pelo citocromo P450 2D6 e UGT, que devem ser normalizados pelo peso corporal (BARTELINK et al., 2006).

Durante a maturação dos rins, nos primeiros dois anos de vida, a dosagem de fármacos eliminados por esta via deve se basear na função renal do paciente, determinada por marcadores como a creatinina sérica e o ácido p-aminohipúrico. Após a maturação, a dose pode ser normalizada pela superfície corporal (BARTELINK et al., 2006).

Investigações farmacocinéticas mostram que, em alguns casos, infantes e pequenas crianças podem necessitar de doses mais altas que adultos por conta do alto metabolismo ou eliminação renal elevada. Alguns exemplos de fármacos com este perfil são a fenitoína, carbamazepina, clonazepam, teofilina, digoxina, haloperidol, clomipramina e clorpromazina (YAFFE; ARANDA, 2005).

### **Cálculos de dose atuais: vantagens e desvantagens**

- Baseados na idade

A vantagem dos cálculos baseados na idade é que são facilmente aplicáveis na realidade clínica. Sua desvantagem é assumir que efeitos ligados a distribuição de fármacos causados pela maturação de órgãos podem ser classificados por idade. Esta abordagem leva a erros, pois não evidencia as diferenças farmacocinéticas

entre diferentes faixas etárias e considera somente o paciente que está dentro da média para certa idade deixando de lado indivíduos obesos, que terão composição corporal e desenvolvimento fisiológico diferentes da média (BARTELINK et al., 2006).

$$Dose = dose\ adultos \times \frac{Idade\ (anos)}{Idade + 12}$$

- Baseados no peso corporal

Parâmetros farmacocinéticos, normalizados por peso corporal, podem variar em função da idade. O *clearance*, por exemplo, quando normalizado pelo peso corporal é maior em crianças que em adultos e, portanto, o resultado do cálculo de dose é subestimado para diversos fármacos. Já em neonatos, o *clearance* normalizado é menor que em crianças, levando ao efeito oposto (BARTELINK et al., 2006). O cálculo é indicado, por exemplo, para a administração de fármacos eliminados por via renal em crianças de 1 mês até um ano, devido ao aumento da taxa de filtração glomerular neste período, a dose maior dada pela normalização por peso corporal é uma vantagem (ABDEL-RAHMAN et al., 2014).

$$Dose = dose\ adultos \times \frac{peso\ (kg)}{70}$$

- Baseados na superfície corporal

As desvantagens do cálculo por meio da superfície corporal envolvem a dificuldade de determinar a superfície corporal por meio da altura e peso, além das diversas fórmulas existentes para fazer esta determinação e a possibilidade de superdosagem em infantes, como descrito acima (BARTELINK et al., 2006). Porém, muitos parâmetros farmacocinéticos, quando expressados por unidade de superfície corporal, são constantes, como demonstrado por Crawford, Terry e Rourke (1950), (Tabela 5).

**Tabela 5** – Ajuste de dose por superfície corporal.

Peso (kg)	Idade aproximada	Superfície corpórea	Porcentagem da dose adulta
3	Recém nascido	0,2	12
6	3 meses	0,3	18
10	1 ano	0,45	28
20	5,5 anos	0,8	48
30	9 anos	1	60
40	12 anos	1,3	78
50	14 anos	1,5	90
60	Adulto	1,7	102
70	Adulto	1,76	103

Fonte: Adaptado pela autora com dados de Katzung e Trevor (2014).

Está representado no Quadro 7 um resumo dos cálculos de dose existentes.

**Quadro 7** - Resumo de fórmulas para cálculo de dose pediátrica.

Nome da Fórmula	Quando aplicar	Fórmula
Clark	Peso corporal menor que 30 quilos	$DP = \frac{P}{70} \times DA$
Superfície Corporal *	Qualquer criança?	$DP = \frac{SCP}{SCA} \times DA$
Law	Menores de um ano de idade	$DP = \frac{1}{150} \times DA$
Fried	Menores de dois anos de idade	$DP = \frac{I \times 12}{150} \times DA$
Young	Crianças de 1 a 12 anos de idade	$DP = \frac{1}{1 + 12} \times DA$
Augsberger	Maiores que um ano de idade	$DP = \frac{4 \times I + 20}{100} \times DA$

Legenda: DP- dose pediátrica, DA- dose adulta, I- idade em anos, P- peso em quilos, SCA- Superfície corporal adulto em metros quadrados, SCP- superfície corporal da criança em metros quadrados.

\* Superfície corpórea é dada pela fórmula:  $SC = \sqrt{\frac{\text{altura (cm)} \times \text{peso (Kg)}}{3600}}$

Fonte: Adaptado de Mateus (2014).

### Literatura específica

Outra forma de determinar a dose ideal para crianças é consultando o formulário nacional para crianças, *British National Formulary for Children*. A publicação disponibiliza informações que guiam a prescrição para crianças e adolescentes, desde o nascimento até 18 anos de idade. Escrito por especialistas,

auxilia desde a escolha do melhor fármaco, até as doses e formulações específicas. É atualizado anualmente (BRASIL, 2010).

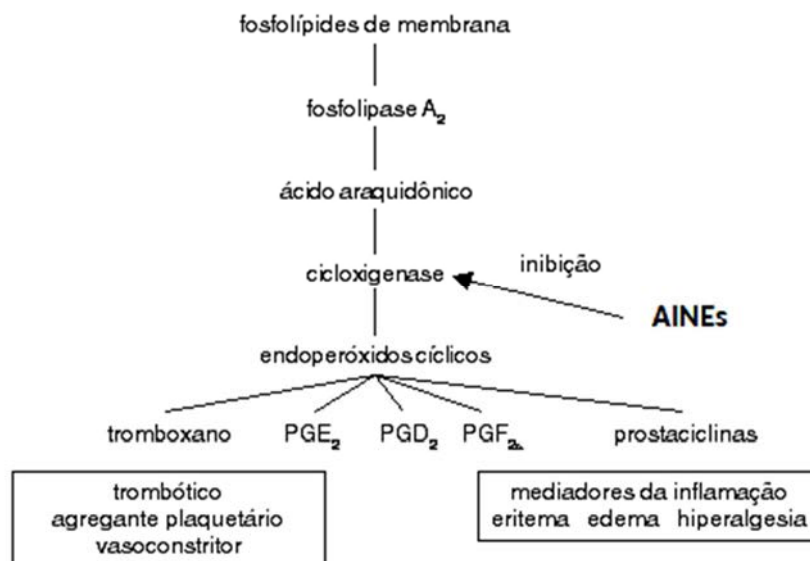
## 5. PRINCIPAIS DOENÇAS E TRATAMENTOS

### 5.1 DOR E FEBRE

A febre pode ser causada por diversos fatores e é definida como uma alteração da temperatura corporal, caracterizada por temperatura retal igual ou acima de 38°C ou axilar maior ou igual a 37,5°C. A febre está presente em uma série de doenças que incluem desde quadros infecciosos até a presença de tumores.

A febre se inicia quando há agressão por agentes internos ou externos ao corpo. Após esta, há liberação de mediadores inflamatórios como as prostaglandinas. Estas são produzidas pela conversão de ácido araquidônico pelas enzimas cicloxigenases, COX 1, 2 e 3 (Figura 1). Fisiologicamente, as prostaglandinas estão envolvidas como mediadores e promotores da regulação de uma série de eventos, como por exemplo, atividade neuronal, temperatura, indução do sono, agregação plaquetária, contração muscular, secreção e motilidade gástrica.

**Figura 1** - Produção de prostaglandinas.



Fonte: Retirado e adaptado de Peloggia, Brito Neto, Cunha (2000).

Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) bloqueiam a enzima cicloxigenases inibindo a produção de prostaglandinas que possuem a capacidade de sensibilizar os terminais nociceptivos, levando à dor.

A dor pode ser classificada de diversas formas, entre elas pelo tempo de duração, em três categorias: aguda, crônica e recorrente. A primeira ocorre em períodos curtos devido a uma lesão tecidual causada por inflamação, infecção ou traumatismo e desaparece com o tratamento da causa. A dor crônica é prolongada e quase sempre associada a doenças crônicas, como é o caso da artrite reumatoide. Já a dor recorrente é de curta duração e frequente, podendo estar presente durante toda a vida do indivíduo, como é o caso da enxaqueca (SOCIEDADE BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA DOR, 2017).

Diante da criança febril ou com dores, as famílias podem recorrer à farmácia para solicitação de um medicamento isento de prescrição. Sem a indicação terapêutica apropriada, a administração pode conduzir a intoxicações, ou até efeitos adversos severos devido à posologia e até vias de administração contraindicadas.

### 5.1.1 Analgésicos e Antipiréticos

#### 5.1.1.1 Paracetamol

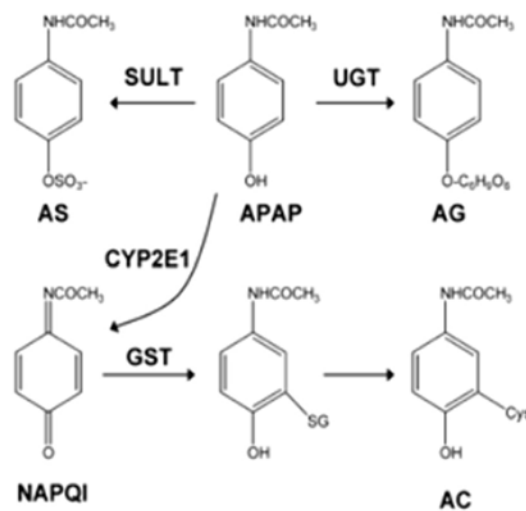
O paracetamol, derivado do p-aminofenol, está entre os analgésicos-antipiréticos mais adequados para uso em crianças e mulheres em período gestacional devido ao seu perfil de segurança. O desconhecimento de seus efeitos tóxicos levam ao aumento de casos de intoxicação, cujo efeito mais conhecido é a hepatotoxicidade (LOPES; MATHEUS, 2012).

A dose terapêutica usual está entre 5-14 mg/kg em adultos, até o máximo de 4000 mg ao dia. Em crianças, a dose é de 10 mg/kg e a ingestão de mais de 5 doses em 24 horas é contraindicada (LOPES; MATHEUS, 2012).

Seu mecanismo de ação envolve a inibição da cicloxigenase 3, ou COX 3, inibindo a conversão do ácido araquidônico em prostaglandinas no hipotálamo (LOPES; MATHEUS, 2012); entretanto, a ação do paracetamol sob as outras isoformas COX-1 e COX-2 também pode ocorrer.

O mecanismo de toxicidade ocorre por meio da oxidação do paracetamol pela CYP2E1, quando a dose diária ultrapassa 4000 mg (Figura 2). Normalmente, o fármaco é metabolizado por três vias: glicuronização, sulfatação e oxidação. A última via, responsável pela produção de metabólito hepatotóxico, é pouco significativa em doses normais, porém em situação de superdosagem torna-se mais ativa, aumentando a produção de N-acetil-p-benzoquinonimina. Seu acúmulo leva ao processo de lesão hepatocelular e é irreversível (LOPES; MATHEUS, 2012).

**Figura 2** – Processo metabólico do paracetamol.



Fonte: Adaptado de Shinoda et al. (2007).

APAP – Acetaminofem; AS- Sulfato de Acetaminofem; AG - Glicuronídeo de Acetaminofem; NAPQI - N-acetil-p-benzoquinonaimina; AC- Acetaminofem-cisteína metabólito; SULT -Sulfotransferase; UGT – UDP-glicuronídeotransferase; GST - Glutathion S transferase.

Normalmente, a N-acetil-p-benzoquinonimina reage com o grupamento sulfidril da glutatona e é excretada como mercapturato. Em altas doses, há a saturação da conjugação com ácido glicurônico e sulfato culminando no consumo de aproximadamente 70% da glutatona hepática. Ao final do processo, este metabólito reage com proteínas hepáticas por meio de ligações covalentes e causa necrose hepática (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

A intoxicação por paracetamol não mostra sinais nas primeiras 48 horas. Caso a superdosagem continue, instala-se o quadro de insuficiência hepática. O diagnóstico neste caso é difícil, portanto, a equipe de saúde deve estar sempre

atenta a erros de medicação, assim como promover melhorias nos sistemas de prescrição (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

#### 5.1.1.2 Ácido Acetil Salicílico (AAS) ou Aspirina®

O ácido acetil salicílico (AAS), assim como outros salicilatos, diminuem a febre e a dor por meio da interrupção da síntese de prostaglandinas, principalmente PGE-2, especificamente pela inibição não seletiva das enzimas COX 1 e 2. É um dos medicamentos mais utilizados na atualidade no tratamento de dores e febre. Contudo seus efeitos adversos o tornam impróprio para uso em crianças menores que seis anos(YAFFE; ARANDA, 2005).

Diversos efeitos adversos estão ligados ao tratamento com AAS. Entre os principais está a acidez gástrica que pode levar a sangramento estomacal. Sua causa é a inibição da COX 1, presente no tecido estomacal(YAFFE; ARANDA, 2005).Efeitos mais graves são a toxicidade hepática e a síndrome de Reye.

A toxicidade hepática se desenvolve principalmente em crianças e jovens com quadros de artrite reumatoide. O aumento da atividade da transaminase hepática pode ser um indicativo dessa lesão. Em poucos casos, pacientes podem apresentar hepatomegalia, anorexia, náuseas e icterícia. Já a Síndrome de Reye, doença rara e potencialmente fatal, conduz a falência hepática e encefalopatia em crianças (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

O uso de aspirina é contraindicado em crianças diagnosticadas com hiperbilirrubinemia, pelo risco do deslocamento da bilirrubina da albumina plasmática, levando ao quadro de encefalopatia bilirrubínica (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

As doses recomendadas vão de 300 mg/dia em crianças de 6 meses a 1 ano até 600 mg/dia, ambas divididas em três doses diárias. A intoxicação pode ocorrer ao longo do tempo, ou na administração de uma dose alta. Pode ser detectada pela análise da concentração sérica de AAS seis horas após a ingestão. Caso após 24 a 36 horas, a concentração encontrada seja de 25 mg%, caracteriza-se um quadro de intoxicação branda/moderada (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).



O tratamento contra intoxicação consta de indução a emese em crianças, hidratação e uso de carvão ativado. Em casos graves (concentração sérica acima de 700mg/L) pode ser necessário recorrer a hemodiálise, hemoperfusão e administração de vitamina K (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

#### 5.1.1.3 Dipirona

A dipirona, também conhecida como metamizol, é um dos analgésicos e antitérmicos mais prescritos no Brasil. Seu mecanismo de ação não é completamente elucidado, mas especula-se que atue suprimindo a atividade nociceptora por meio do bloqueio da entrada de cálcio e diminuição dos níveis de AMP cíclico nas terminações nervosas (PEREIRA, 2013).

A dipirona também inibe a síntese de prostaglandinas por meio de seus metabólitos (4-metilaminofenazona e 4-aminofenazona) (MARQUES, 2008), mas seu principal mecanismo de ação é dado pelo bloqueio da enzima COX 3, que diminui a síntese da prostaglandina E2 no sistema nervoso central e ocasiona a diminuição da sensibilidade de nociceptores aos mediadores da dor. A diminuição da sensibilidade também indica que a excitabilidade dos receptores é menor, atingindo desta forma o efeito analgésico (JASIECKA; MAŚLANKA; JAROSZEWSKI, 2014).

Apresenta efeitos adversos no trato gastrointestinal e discrasias sanguíneas como a agranulocitose severa, anemia aplásica, entre outras alterações hematológicas. É um agente porfirinogênico (OGA; CAMARGO; BATISTUZZO, 2008).

Entre seus efeitos imunológicos, pode causar reações alérgicas na medula óssea, nefrite intersticial, alveolite, pneumonite e doenças cutâneas graves como síndrome de Steven-Johnson ou Lyell. Dados epidemiológicos demonstram que reações de choque por vasculite induzidas por dipirona ocorrem dez vezes mais frequentemente que a agranulocitose, e pode ser fatal (MARQUES, 2008).

Seu uso é contraindicado em crianças por conta de seus efeitos adversos (ROLLASON; DESMEULES, 2015).

#### 5.1.1.4 Ibuprofeno

Derivado do ácido propiônico, o ibuprofeno é um inibidor reversível e competitivo COX 1 e 2, pertencente a classe dos anti-inflamatórios não esteroidais. É o fármaco de escolha no manejo de dor e febre em crianças devido a sua maior segurança. Reações adversas como neutropenia, agranulocitose, anemias e outras anormalidades hematológicas acontecem em menos de 1% dos casos. Seu uso deve ser interrompido caso haja sinais de meningite asséptica (MARQUES, 2008).

Superdosagem de ibuprofeno causa náusea, vômitos, dor epigástrica, zumbidos nos ouvidos. Caso tenha sido ingerido mais que 100 mg/kg na última hora, é indicado o uso de carvão ativado (BRITISH MEDICAL ASSOCIATION, 2014). Casos de toxicidade severa são raros.

A posologia em crianças de 6 meses a 12 anos é de 5-10 mg/kg, via oral, de três a quatro vezes ao dia, no máximo (MICROMEDEX SOLUTIONS, 2017).

#### 5.2 DIARRÉIA

É a condição médica caracterizada pela perda de eletrólitos e água, que leva ao aumento no volume e frequência de evacuações. Muitas vezes é acompanhada de febre, vômito e dor abdominal. Em recém nascidos, a mucosa é sensível a diarreia por conta da sua alta permeabilidade a água, aumentando a sensibilidade intestinal a variações intraluminais e perdas de líquido (MARQUES, 2008).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a diarreia aguda caracteriza-se por um número de evacuações líquidas maior ou igual a três no período de 12 horas, com duração menor que 15 dias. Pode ocorrer também uma evacuação diária semi líquida contendo muco e sangue (ALMEIDA, 1998).

A diarreia pode ser causada por rotavírus, parasitoses intestinais e bactérias. Entre os patógenos mais comumente relacionados à diarreia podemos citar: *Escherichia coli* (EPEC, ETEC, EAaggEC, EIEC), *Shigella sp*, *Salmonella sp*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium sp*, *Campylobacter jejuni sp*, *Y. enterocolitica*. Em crianças, há predominância de diarreia viral, com 80% dos casos diagnosticados (MARQUES, 2008).

A predominância epidemiológica de alguns tipos de patógenos está relacionada com as condições de vida da população, entre outros fatores. Entre eles, encontram-se o saneamento básico, alimentação (BARBOSA, 2003), higiene domiciliar, desnutrição proteica, desmame precoce, falta de conhecimento dos pais para avaliar os sinais de risco da diarreia (MARQUES, 2008).

A gravidade da desidratação é o primeiro fator a ser analisado (Quadro 8). Deve-se observar o estado geral do paciente, seus olhos, presença de lágrimas, sede e pulso (BRASIL 2017c).

### Quadro 8 – Manejo do paciente com diarreia.

ETAPAS: OBSERVE	A	B	C
Estado geral	Bem, alerta	Irritado, inquieto	Comatoso, hipotônico*
Olhos	Normais	Fundos	Muito fundos e secos
Lágrimas	Presentes	Ausentes	Ausentes
Sede	Bebe normal, sem sede	Sedento, bebe rápido e ávidamente	Bebe mal ou não é capaz de beber*
<b>EXPLORE</b>			
Sinal da prega	Desaparece rapidamente	Desaparece lentamente	Desaparece muito lentamente (mais de 2 segundos)
Pulso	Cheio	Rápido, fraco	Muito fraco ou ausente*
<b>DECIDA</b>			
	<b>SEM SINAIS DE DESIDRATAÇÃO</b>	Se apresentar dois ou mais sinais: <b>COM DESIDRATAÇÃO</b>	Se apresentar dois ou mais sinais, incluindo pelo menos um dos destacados com asterisco (*): <b>DESIDRATAÇÃO GRAVE</b>

Fonte: Adaptado de Brasil (2017c)

Caso seja branda, o tratamento pode ser feito em casa, com reposição de líquidos. Quando há desidratação, o paciente deve ser tratado no hospital com reidratação e, em casos mais graves, reposição de eletrólitos e glicose (BRASIL, 2017c).

A análise de fezes pode revelar parasitas ou bactérias. Neste caso, a terapia medicamentosa deve ser feita com o uso de antiparasitários, antibiótico e zinco (BRASIL, 2017c). A deficiência de zinco, comum em quadros de desnutrição, pode suprimir o sistema imunológico e está associada ao aumento do número de quadros diarreicos (WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION, 2008).

O Ministério da Saúde, assim como diretrizes internacionais, contraindica o uso de antidiarreicos como derivados opioides, carvão ativado, sulfato de neomicina, sulfato de estreptomicina, sais de cálcio e alumínio, anticolinérgicos, colestiramina em crianças com diarreia aguda ou persistente (FUCHS; WANNMACHER, 2012).

### 5.2.1 Antidiarreicos

Fármacos antidiarreicos podem agir por meio de três mecanismos: inibição de trânsito intestinal, inibição da secreção intestinal e ação intraluminal (MARQUES, 2008), (Quadro 9).

**Quadro 9** – Tipos de fármacos antidiarreicos e contraindicações.

<b>Ação</b>	<b>Fármacos</b>	<b>Contraindicações</b>
Inibidores do trânsito intestinal	Opiáceos, agonistas $\alpha$ -2-adrenérgicos, antagonistas de cálcio.	Opiáceos não devem ser administrados a crianças pequenas.
Inibidores da secreção intestinal	Opiáceos, somatostatinas e seus análogos, inibidores da calmodulina, anti-inflamatórios, antagonistas de cálcio e ácido nicotínico.	Opiáceos não devem ser administrados a crianças pequenas.
Ação intraluminal	Adsorventes: caolim, pectinas. Bismuto, modificadores de textura.	Devem ser evitados os modificadores de consistência. Adsorventes não tem demonstrado utilidade terapêutica.

Fonte: Marques (2008).

## Tratamento

### 1. Solução de Reidratação Oral (MARQUES, 2008)

A reidratação oral é recomendada para desidratações leves ou moderadas. Caso não funcione, é indicada a reidratação venosa. Para evitar grandes perdas de água, pode-se recorrer, além das soluções de reidratação, ao leite materno, papas de cereais misturados com água, sopas e água de arroz.

A solução deve conter água e eletrólitos: glicose, sódio, potássio, citrato e cloreto.

## 2. Antibioticoterapia(FUCHS; WANNMACHER, 2012)

Será recomendada caso se confirme os seguintes agentes etiológicos: Salmonellatyphi, Clostridium difficile, Shigella, Campylobacter, Salmonella, Vibrio cholerae.

## 3. Antiparasitários (BRASIL, 2017c)

Devem ser usados somente para:

- Amebíase, quando o tratamento de disenteria por Shigella sp fracassar, ou em casos em que se identificam nas fezes trofozoítos de Entamoeba histolytica englobando hemácias.
- Giardíase, quando a diarreia durar 14 dias ou mais, se identificarem cistos ou trofozoítos nas fezes ou no aspirado intestinal.

Em alguns casos pode ser necessária a suspensão de medicamentos que causam diarreia, como por exemplo: antiácidos, antibióticos, antidepressivos (fluoxetina e outros inibidores seletivos da recaptção de serotonina), anfotericina B, anti-inflamatórios não esteroidais,  $\beta$ -bloqueadores, colchicina, colestiramina, digoxina, diuréticos, fenilbutazona, guanetidina, laxantes (sais de magnésio), metformina, quinidina, sais de ferro, sais de lítio (MARQUES, 2008); (FUCHS; WANNMACHER, 2012).

A antibioticoterapia pode, portanto, ser dificultada pela possibilidade de agravar o quadro diarreico.

## 5.3 ASMA

A asma consiste em uma doença inflamatória crônica das vias aéreas. O tratamento consiste no controle da inflamação por meio da diminuição de estímulos pró-inflamatórios e uso de medicações anti-inflamatórias(KLIEGMAN et al., 2015).

Sua etiologia envolve exposição ambiental, predisposição genética e biológica. A resposta imune a patógenos comuns das vias aéreas como alérgenos,

vírus e poluentes é exacerbada e leva a efeitos inflamatórios prolongados, assim como reparo aberrante de tecidos afetados. Na criança, a patologia pode acarretar em problemas de crescimento e diferenciação das vias aéreas, alterando a maturação normal (KLIEGMAN et al., 2015).

Existem dois tipos mais recorrentes de asma. A primeira é causada por infecções virais e leva a respiração asmática característica. Normalmente se resolve até a pré-escola. O segundo tipo é a asma crônica, que pode persistir até a idade adulta e se associa a alergia (KLIEGMAN et al., 2015).

Também pode ser classificada pela severidade da doença e facilidade de controle por terapia medicamentosa (KLIEGMAN et al., 2015). A escolha das doses e posologia no tratamento da asma depende da gravidade das crises, portanto a classificação é importante. O objetivo é o controle das manifestações clínicas e funcionais no menor tempo e usando as menores doses possíveis (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006).

O tratamento deve ser dividido em broncodilatador sintomático e de manutenção regular. O primeiro é específico para crises agudas, o segundo, para manter a doença sob controle, com o menor número de crises. Broncodilatadores ( $\beta_2$ -agonistas: salbutamol, fenoterol) e anti-inflamatórios (corticoides sistêmicos) são os fármacos de primeira linha no tratamento da asma (MOCELIN; SANT'ANNA, 2017).

### 5.3.1 Principais Fármacos no Tratamento da Asma

#### 5.3.1.1 $\beta_2$ -agonistas

Podem ter longa ou curta duração. Os de longa duração são usados no tratamento diário da asma, não indicados para crises. O contrário ocorre com os de curta duração e o aumento de seu uso pode indicar descontrole da doença (KLIEGMAN et al., 2015); (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006).

Entre os de curta duração estão o salbutamol, fenoterol e terbutalina que possuem efeitos adversos como tremores nas extremidades, arritmias cardíacas e hipocalcemia. Já entre os de longa duração estão o formoterol e o salmeterol. Não

devem ser usados como tratamento de primeira linha e nem sem a associação com corticoides (KLIEGMAN et al., 2015); (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006).

#### 5.3.1.2 Teofilina

Broncodilatador com propriedades anti-inflamatórias, inibidor da fosfodiesterase. Não é mais considerado um agente de primeira escolha para crianças jovens por conta de diferenças de metabolismo e absorção em diferentes preparações, levando a necessidade de frequente monitoramento. A janela terapêutica estreita também contribui para esta necessidade, prevenindo intoxicações (KLIEGMAN et al., 2015); (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006).

Possui diversos efeitos colaterais associados, como sintomas gastrointestinais, neurológicos, arritmias e paradas cardiorrespiratórias (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2006).

#### 5.3.1.3 Corticosteroides

Corticoides sistêmicos são limitados ao tratamento de exacerbações da doença. Os mais utilizados são a prednisona e a prednisona, por conta de sua meia vida intermediária que diminui as chances de efeitos colaterais (MOCELIN; SANT'ANNA, 2017).

Glicocorticoides sistêmicos possuem efeito mais rápido e podem ser levados em conta no manejo de crises, exceto crises leves, principalmente quando a intervenção com  $\beta_2$ -agonistas não tem efeito (MOCELIN; SANT'ANNA, 2017).

### 5.4 RESFRIADO

O resfriado é uma infecção viral que leva a inflamação das vias aéreas altas. Os agentes etiológicos mais comuns são rinovirus, que possuem mais de cem variedades antigênicas (ALLEN; SIMENSON, 2013); (FUCHS; WANNMACHER, 2012). Outros patógenos como adenovírus e coronavírus também podem levar a infecções do trato respiratório superior (ALLEN; SIMENSON, 2013). A transmissão viral se dá por meio do contato com objetos infectados ou saliva ao falar, respirar e espirrar, o que torna a doença altamente contagiosa.

Os sintomas se iniciam de normalmente de um a três dias após exposição. Tosses, congestão nasal, dores de cabeça e garganta, mialgia, febre e mal estar geral estão entre os sintomas mais comuns da gripe que podem implicar em complicações como a asma, sinusite e pneumonia (ALLEN; SIMENSON, 2013); (PAPPAS; EDWARDS; TORCHIA, 2017).

O tratamento é feito somente pelo manejo de sintomas, dado que o agente etiológico é viral (ALLEN; SIMENSON, 2013); (PAPPAS; EDWARDS; TORCHIA, 2017). Anti-inflamatórios/antipiréticos são comumente prescritos para febre e dores no corpo. Os medicamentos mais indicados para crianças neste caso são o ibuprofeno e o paracetamol.

Para aliviar os sintomas de congestão nasal é recomendado uso de soluções salinas e descongestionantes nasais comerciais (PAPPAS; EDWARDS; TORCHIA, 2017). No caso de infantes, é recomendado o uso de soluções salinas, uma vez que descongestionantes comerciais podem conter outros componentes, como anti-histamínicos e vasoconstritores, que não são recomendados.

Como medidas não farmacológicas estão a adequação da dieta, que deverá ser semissólida: leite, caldos, sucos de frutas e água, auxiliando a fluidez das secreções respiratórias. Com este objetivo ainda podem ser feitas inalações e umidificação ambiental. No caso de febre, deve-se repousar em ambiente fresco, com roupas leves (MARQUES, 2008).

É importante salientar que alguns sinais de resfriado podem ter como causa outras patologias e, neste caso, o paciente deve ser encaminhado ao médico. Entre estes sinais estão a tosse seca e recorrente, febre acima de 38-39 °C, fadiga e debilidade com duração acima de 3 semanas e dores na face ou de ouvido (MARQUES, 2008).



## 6. USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS

### 6.1 A EXPERIÊNCIA DE ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM PEDIATRIA

Diversos obstáculos são enfrentados na farmacoterapia pediátrica. Entre os principais estão a falta de estudos clínicos direcionados a crianças, escassez de medicamentos adequados para uso pediátrico e consequente inadequação de formas farmacêuticas e doses, levando a necessidade de ajustes. Considerando que esta população possui características únicas, a escassez de informações muitas vezes leva a erros e problemas relacionados a medicamentos.

Há, portanto, uma demanda por ações e profissionais que possam intervir, melhorando a qualidade e a segurança do atendimento à população. Neste contexto, a Atenção Farmacêutica mostra-se uma solução, uma vez que se define num conjunto de atividades relacionadas ao medicamento, envolvendo o abastecimento, conservação, controle de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos, assim como o acompanhamento e avaliação de sua utilização, obtenção e difusão de informações e educação permanente de profissionais da saúde, pacientes e comunidade, visando a promoção do uso racional de medicamentos (BRASIL, 2001).

A Atenção Farmacêutica pode ser praticada em diversos ambientes como hospitais, escolas, creches, farmácias, comissões hospitalares e políticas públicas de saúde como a Saúde da Criança e a Estratégia de Saúde da Família. Experiências de sucesso são descritas na literatura envolvendo a atuação do farmacêutico nestes espaços, indicando que seu papel é único e significativo (CHI et al., 2014; DIAMOND; HALES, 1997; JONES, 1998; KAESTLI et al., 2014; KRUPICKA et al., 2002; MARTINS et al., 2016; OHINMAA et al., 2011; THÉ et al., 1996; YAMADA et al., 2012).

A maior parte dos estudos se concentra na descrição do diferencial da intervenção farmacêutica em hospitais que resulta em melhorias econômicas, diminuição dos erros de prescrição e problemas relacionados a medicamentos, melhoria do processo de intervenção educativa, entre outros (DIAMOND; HALES,

1997; KAESTLI et al., 2014; KRUPICKA et al., 2002). As ações empregadas estão no Quadro 10:

**Quadro 10** - Intervenções farmacêuticas e seus resultados.

<b>Intervenção</b>	<b>Resultados</b>
Intercâmbio terapêutico(DIAMOND; HALES, 1997)	Diminuição dos gastos;
Instauração de programas de restrição de medicamentos(DIAMOND; HALES, 1997)	Lista de medicamentos que requerem o envio de formulários para autorização de uso leva a melhores hábitos de prescrição e ajudam na documentação para estudos de uso de medicamentos;
Guias para a prescrição de antibióticos/ protocolos terapêuticos(DIAMOND; HALES, 1997)	Melhoram os hábitos de prescrição, monitoramento terapêutico;
Educação(DIAMOND; HALES, 1997)	-Da equipe de saúde: melhoria no cuidado ao paciente pelo aumento da disponibilidade de informações;  -Do paciente: diminuição de erros de dose, diminuição da descontinuação precoce do tratamento;
Instauração de uma comissão de uso de medicamentos(DIAMOND; HALES, 1997)	Monitorar a administração, prescrição, preparação e dispensação, resulta no uso racional de medicamentos e economias. Aumento do interesse em resultados clínicos.
Instauração de sistema para recebimento de prescrições com melhorias (KAESTLI et al., 2014):  - Sistema de suporte de decisões clínicas; - Campos obrigatórios (data de nascimento, peso, duração de tratamento, planejamento de alta, avisos sobre o paciente); - Alertas pop-up (dosagem, educação do paciente, nomes alternativos de marcas de medicamentos ou formas farmacêuticas); - Geração automática de panfletos com informações sobre medicamentos para pacientes;	Diminuição de erros de medicação, melhoria nas prescrições;
Notificação de problemas relacionados a prescrição de alta hospitalar por farmácias (DIAMOND; HALES, 1997)	Proporcionou a possibilidade de identificar problemas e propor soluções, evidenciando a importância da notificação como estratégia para promover mudanças;
Análise de prescrição (KRUPICKA et al., 2002)	Diminuição de gastos desnecessários, prevenção de erros.

Fonte: Elaborado pela autora.

Os estudos apontam o erro de dose como a causa mais comum de intervenção. Estudos como este, conduzidos por farmacêuticos, geram informações importantes para a melhoria dos serviços de saúde e da segurança do paciente.

A instauração de consultório farmacêutico em hospitais é uma opção que se mostrou eficiente. No Hospital da Criança de Brasília José Alencar, a maioria dos atendimentos se dá por uso inadequado de nebulímetros, aprazamento de medicamentos de forma inadequada, uso *off-label*, interações medicamentosas com alimentos e problemas de diluição, o que evidencia os potenciais riscos dos medicamentos em pediatria. Frequentemente são causados por falta de informações dos cuidadores, evidenciando a importância da educação em saúde proporcionada pela atuação do farmacêutico (MARTINS et al., 2016).

Em escolas, a Atenção Farmacêutica foi trabalhada em um contexto social, como um meio de melhorar a comunidade e o acesso a informações gerais sobre o uso racional de medicamentos.

O programa '*Health promoting schools*' ou escolas promotoras de saúde são um exemplo. Este é uma iniciativa da Organização Mundial de Saúde desde 1995 que tem o intuito de mobilizar e fortalecer a promoção de saúde e atividades educacionais em nível local, regional, nacional e global, contando com o engajamento de equipes de saúde nas escolas. Dentre as ações propostas, o farmacêutico atuaria criando condições que conduzem a saúde (políticas, serviços e condições sociais), prevenindo causas comuns de morte e doenças: uso de tabaco, HIV/AIDS, estilo de vida sedentário, drogas e álcool, nutrição e criando comportamentos relacionados à saúde, contribuindo assim, para aumento dos níveis de educação, habilidades, valores, e atitudes (JONES, 1998).

Um estudo realizado em Taiwan avaliou a capacidade das escolas em promover o uso correto de medicamentos. O estudo contou com a participação de alunos da quinta a sétima séries. As escolas convidaram farmacêuticos da região para informar sobre medicamentos e seu uso racional, além de organizarem campanhas e distribuírem panfletos sobre uso correto de medicamentos, incentivando os estudantes a disseminarem estas informações para a família e membros da comunidade (CHI et al., 2014).

O resultado foi considerado positivo após avaliação do desenvolvimento de cinco habilidades nos estudantes, a saber: a) falar com médicos; b) ler as bulas; c) aderir ao tratamento; d) identificação do local onde o medicamento foi adquirido/indicado; e) capacidade de consultar o farmacêutico. Estes tópicos foram avaliados a partir de questionários respondidos pelos alunos, que mostraram a melhoria de hábitos relacionados à medicação (CHI et al., 2014). Interessantemente, resultados semelhantes foram obtidos no Japão (YAMADA et al., 2012).

Um estudo no Canadá avaliou o programa sob o viés econômico na região de Annapolis Valley. Concluiu que os custos públicos eram baixos, pois o programa contava com a contribuição de patrocinadores e mais do que isso, era provavelmente rentável dado seu grande potencial para redução de obesidade na infância, um problema e saúde pública no Canadá (OHINMAA et al., 2011).

Na Universidade Federal do Ceará, foi relatado o sucesso de um programa de extensão voltado para Atenção Farmacêutica utilizado como instrumento para a formação universitária. O projeto enfatiza educação em saúde e atua em uma creche da região. Entre os temas abordados estão a prevenção de doenças, uso racional de medicamentos e prevenção de acidentes toxicológicos, como intoxicações por medicamentos. O projeto possui 17 anos de existência e gera impacto positivo na comunidade pela troca de experiências e informações (THÉ et al., 1996).

## 6.2 PROBLEMAS RELACIONADOS A MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

Problemas relacionados a medicamentos (PRM's) são definidos pelo II Consenso de Granada (2002) como “[...] problemas de saúde entendidos como resultados clínicos negativos, derivados da farmacoterapia que, produzidos por diversas causas, interferem no resultado terapêutico ou levam a efeitos indesejados”(AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011). O PRM é real quando manifestado e potencial na possibilidade de sua ocorrência (JANEBRO et al., 2008). Sua classificação é dada pelo Quadro 11:

**Quadro 11 - Classificação dos PRM's de acordo com o II Consenso de Granada.**

**Necessidade**

PRM 1 – O paciente não utiliza a medicação que necessita;

PRM 2 – O paciente utiliza um medicamento que não necessita;

**Efetividade**

PRM 3 – O medicamento não se mostra eficaz por ter sido mal selecionado (inefetividade não quantitativa);

PRM 4 – O medicamento não se mostra eficaz por que a dose, frequência ou duração foram inferiores ao necessário (inefetividade quantitativa);

**Segurança**

PRM 5 – O medicamento não se mostra seguro por que a dose, frequência ou duração foram inferiores ao necessário (insegurança não quantitativa);

PRM 6 – O paciente usa um medicamento que provoca reação adversa (insegurança quantitativa).

Fonte: Adaptado de Aizenstein (2010).

Considerando que um medicamento é: necessário quando foi prescrito ou indicado para um problema de saúde concreto; inefetivo quando não alcança suficientemente os objetivos terapêuticos esperados; inseguro quando provoca ou agrava algum problema de saúde. O PRM é considerado quantitativo quando depende da magnitude de um efeito(SANTOS et al., 2004).

Podem ser consequência de uma reação não evitável de um paciente, e neste caso são denominados Reações Adversas a Medicamentos (RAM's), ou de um erro durante o processo de prescrição e utilização do medicamento, constituindo os Erros de Medicação (EM)(AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011).

A possibilidade de prevenção é uma das principais diferenças entre EM's e RAM's:

Eventos adversos potenciais e passíveis de prevenção relacionados a medicamentos são produzidos por erros de medicação [...]. A reação adversa a medicamento é considerada como um evento inevitável, ainda que se conheça a sua possibilidade de ocorrência, e os erros de medicação são, por definição, preveníveis [...].(ANACLETO et al., 2010).

Em pediatria, muitas vezes o problema relacionado ao medicamento decorre de problemas comuns da farmacoterapia, como a falta de: doses adequadas, estudos clínicos que forneçam as informações necessárias para fundamentar a prescrição de medicamentos a crianças, medicamentos pediátricos e sua padronização hospitalar.

#### 6.2.1 Erros de medicação

Entende-se como erro de medicação “[...] qualquer evento evitável que, de fato ou potencialmente, pode levar ao uso inadequado de medicamento”(ANACLETO et al., 2010). Podem estar associados à prescrição, comunicação de pedido, rotulagem, dispensação, distribuição, administração e adesão do paciente. O Quadro 12 resume estudos sobre erros de medicação em crianças em diversos países, suas causas e possíveis intervenções:

**Quadro 12** - Erros de medicação em crianças e possíveis intervenções.

Estudo	Tipo de Estudo	Tipos de erro	Intervenções
Paediatric medication error: A systematic review of the extended nature of the problem in the UK and international interventions to address it (SUTCLIFFE et al., 2014)	Revisão Sistemática	No atendimento primário, prescrições <i>off label</i> são comuns e resultam em erros de dose de diversos medicamentos, incluindo antibióticos e paracetamol. No cuidado agudo, erros de dose são os mais comuns, seguidos por frequência, quantidade e medicamento errados.	Há evidência de que: a prescrição eletrônica reduz mortalidade e reações adversas a medicamentos, ferramenta de suporte a decisões clínicas podem reduzir problemas relacionados a medicamentos, educação pode reduzir PRM e melhorar o conhecimento sobre medicamentos. A maneira como os sistemas de prescrição eletrônica são desenvolvidos e implementados é determinante para seu sucesso e devem ser direcionados para uso em crianças.
Tenfold Medication Errors: 5 Years' Experience at a University-Affiliated Pediatric Hospital(DOHERTY; MC DONNELL, 2012)	Retrospectivo (análise das notificações de incidentes relacionados a medicamentos do hospital da criança de Toronto)	De 6643 notificações de segurança, 252 relatavam erros de dose dez vezes maiores ou menores. Na maior parte dos casos, os erros ocorriam no processo de prescrição e administração, pela programação incorreta de bombas de infusão, omissão ou adição de zeros, deslocamento de vírgulas, unidade errada, intervalos de infusão, programação simultânea de taxas de infusão múltiplas. Entre os facilitadores de erros, destacam-se as formulações intravenosas, prescrições em papel, cenários clínicos urgentes, desconsideração de avisos do sistema. As classes terapêuticas mais reportadas, em ordem, foram: opióides ( morfina,	Os autores identificam as áreas de maior risco de erros de medicação e sugerem intervenções. Intervenções sugeridas: substituição dos cálculos de dose por doses fixas baseadas no peso, segregação das tarefas relacionadas aos opióides, farmacêuticos clínicos para revisar as prescrições de opióides, análise de notificações para identificar medicamentos de alto risco, conscientização dos profissionais acerca dos riscos de manipular medicamentos de alto risco, identificação de combinações de risco entre medicamentos e cenários clínicos, melhoria de alertas do sistema de prescrição, erradicar o uso de prescrições em papel, modificações dos sistemas intravenosos.

		principalmente) (18%), antimicrobianos (antibióticos e antivirais, 12,3%), anticoagulantes (heparina, em todos os casos, 10%).	
Medication Errors in Pediatric Emergencies (KAUFMANN; LASCHAT; WAPPLER, 2012)	Revisão Sistemática	Determinação inadequada do peso (acarreta em problemas para determinação de dose), erros de dose (cálculo individualizado de dose), escolha da apresentação e possível diluição (para facilitar administração), prescrições com informações incompletas (erros de comunicação), variação de dose em adequação de forma farmacêutica.	Disponibilizar informações sobre farmacoterapia pediátrica, educar e treinar os profissionais, determinar o peso da criança antes do cálculo de dose, ferramentas que facilitem o cálculo de dose como calculadoras de bolso ou no sistema, diminuição dos passos para o cálculo de dose (ex. uso de tabela de peso por dose), diminuir o número de preparações com diferentes doses e sempre que possível comprar as formas prontas, criar centrais de notificação e estimular a prática da notificação, implementar sistemas de prescrição eletrônica, praticar a vigilância farmacêutica, consultar fontes confiáveis e completas de informação.
Evaluation of the medication process in pediatric patients: a meta-analysis (KOUMPAGIOTI et al., 2014)	Metanálise	As maiores taxas de erros foram observadas na prescrição (17,5%) e administração (20,9%). Erros de dispensação foram obtiveram a menor taxa de 6,5%.	--
Medicamentos <i>off label</i> e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura(FERREIRA et al., 2011)	Revisão sistemática	Total de prescrições <i>off label</i> variou de 3,2 a 78,7%, não licenciados variou de 5,5 a 24%. Entre os mais prescritos <i>off label</i> em todo o estudo: anti hipertensivos, anti-infecciosos e antitussígenos/expectorantes. No Brasil: diuréticos, antibióticos e anti-helmínticos; entre os medicamentos mais prescritos: ácido fólico, cimetidina e ceftriaxone.	---



		Cafeína foi mencionada em cinco estudos como medicamento não licenciado mais utilizado. No Brasil, o captopril, nifedipina e ácido ursodeoxicólico foram os mais prescritos.	
Uso de medicamentos <i>off-label</i> ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro (LOUREIRO et al., 2013)	Descritivo retrospectivo, com abordagem quantitativa	45,8% dos pacientes receberam medicamentos <i>off label</i> em algum momento da internação e 23,3% receberam especialidade não licenciada para uso pediátrico. Crianças de 1 mês até 1 ano foram as mais expostas a medicamentos <i>off label</i> (40,8%), 6-12 anos tiveram uso predominante de medicamentos não licenciados (44%)	

Fonte: Elaborado pela autora.

Crianças são mais suscetíveis a erros de medicação devido a especificidades anatômicas, fisiológicas assim como a falta de políticas industriais e de saúde pública que atendam estas especificidades, levando a necessidade, por exemplo, de ajustes individuais de dose e adequações de formas farmacêuticas.

Kaufmann, Laschat e Wappler (2012), observaram que erros de medicação potencialmente perigosos ocorreram três vezes mais em crianças que em adultos ao comparar dois estudos com o mesmo desenho experimental. Também notaram que a taxa de erro aumenta quando há grande número de prescrições e necessidade de rapidez, o que muitas vezes acontece em centros de emergências.

A maior parte dos erros ocorre nos estágios de prescrição e administração. Erros no cálculo da dose ideal são amplamente relatados, a omissão de zeros, ou sua adição, deslocamento de vírgulas, troca de unidades, levam a erros de dose dez vezes maiores ou menores, culminando em intoxicações, aumento perigoso dos efeitos ou inefetividade terapêutica (DOHERTY; MC DONNELL, 2012). A falta de importância dada à pesagem correta do paciente também é apontada como causa de erros de dose, pois é o parâmetro utilizado para o ajuste (KAUFMANN; LASCHAT; WAPPLER, 2012).

Frequentemente o lançamento de medicamentos no mercado ocorre sem testes em crianças por motivos éticos, legais, econômicos ou até pela dificuldade de encontrar famílias que aprovem a participação dos filhos em estudos. A indústria farmacêutica possui pouco interesse neste grupo por conta do baixo índice de consumo de medicamentos (ELZAGALLAI; GREFF; RIEDER, 2017). Por conta disso, a disponibilidade de medicamentos que atendam a demanda pediátrica é pequena e leva a barreira de adequação na farmacoterapia pediátrica, que é a causa de diversos erros de medicação em crianças.

Nos hospitais, provoca acentuada dificuldade em padronizar medicamentos adequados para uso pediátrico, tanto no Brasil quanto em países desenvolvidos (FERREIRA et al., 2011), e é notável a falta de estudos farmacoeconômicos sobre medicamentos pediátricos. A falta de informações na bula, formas farmacêuticas, dosagens e indicações adequadas obrigam profissionais da saúde a extrapolar dados de adultos a realidade pediátrica, resultando em risco aumentado para a

segurança dos pacientes, principalmente de menores faixas etárias, nos quais o desvio de parâmetros farmacocinéticos e dinâmicos é maior em relação aos adultos.

Por estes motivos a prescrição *off label* é rotineira e muitas vezes necessária, mesmo podendo causar prejuízos a segurança do paciente. Ocorre quando um medicamento é receitado de forma diferente daquela autorizada pelo órgão regulatório de um país (PAULA et al., 2011), em relação à faixa etária, posologia, indicação, intervalo e forma de administração (GONÇALVES; HEINECK, 2016). Assim como a prescrição *off label*, e pelos mesmos motivos, medicamentos não licenciados são parte integrante da farmacoterapia.

A necessidade de adequação leva a outros problemas, desta vez relacionados à prática farmacêutica. Adequação de formas farmacêuticas, revisão de prescrições e diluições são muito comuns e por adicionar uma etapa na cadeia do medicamento aumentam a probabilidade de erro.

O comprometimento da segurança do paciente nestes casos pode ocorrer de diversas formas. No uso *off label* é possível citar as síndromes de Kernicterus e cinzenta do recém-nascido causadas respectivamente pelo uso de sulfonamidas e cloranfenicol, ou o prejuízo da formação dentária provocado pelas tetraciclina (FERREIRA et al., 2011). A necessidade de adequação pode levar a inexistência de dose na nova forma farmacêutica ou diluição. Caso a literatura específica não seja observada, falhas na adequação podem ocorrer.

Assim sendo, o desenvolvimento de estratégias que reduzam as taxas de erros de medicação é fundamental para garantir segurança e qualidade do atendimento ao paciente. Entre as estratégias citadas estão intervenções para melhorar o conhecimento do prescritor sobre a farmacoterapia pediátrica, diminuição das etapas de cálculo de dose pelo uso de tabelas de peso, criar consciência sobre os problemas relacionados a erros de medicação, uso de meios de comunicação estruturados, preparações padronizadas com etiquetas não ambíguas, uso de sistema para prescrições atrelado a banco de dados específico sobre a farmacoterapia pediátrica e obtenção correta do peso do paciente, que leva a recomendações de dose corretas (KAUFMANN; LASCHAT; WAPPLER, 2012).

Entre as intervenções, a medicina baseada em evidências deve ser destacada. Levar em consideração as evidências clínicas na tomada de decisão tem o potencial de resolver problemas rotineiros da farmacoterapia sem comprometer a segurança do paciente. Junto a ela, a educação continuada de todos os profissionais, além da ampla disponibilização de informações, também contribui para a diminuição de erros.

A notificação de eventos adversos, apesar de pouco comentada nos artigos como forma de intervenção, é uma maneira de avaliar, por meio de indicadores, a qualidade do serviço prestado e a segurança do paciente. Evento adverso é definido como lesão ou dano não intencional causado pelo processo de cuidado à saúde, podendo levar a hospitalização, prolongamento da hospitalização, morbidade ou morte (CANO, 2011). Evento adverso ao medicamento inclui RAM's e EM's.

A ocorrência de erros decorre de uma série de fatores e raramente pode ser considerada uma falha particular. Por meio da notificação é possível identificar dificuldades e criar estratégias para diminuir riscos em diversas esferas do ambiente hospitalar, logo a cultura de notificação é indispensável e anda lado a lado com a segurança do paciente (KOUMPAGIOTI et al., 2014).

#### 6.2.2 Reações Adversas a Medicamentos

Reações adversas a medicamentos (Quadro 13), são “[...] efeitos nocivos, indesejáveis e que ocorrem em doses usualmente utilizadas em seres humanos para profilaxia, diagnóstico, tratamento de morbidades ou para a modificação de função fisiológica”(ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE apud AIZENSTEIN; TOMASSI, 2011).

**Quadro 13 –** Reações adversas a medicamentos em crianças.

<b>Estudo</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Resultados</b>
Medicamentos <i>off label</i> e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura(FERREIRA et al., 2011)	Revisão Sistemática	Alta prevalência e maior incidência de reações adversas em pacientes com uso de pelo menos um medicamento <i>off label</i> e não licenciado em comparação com uso somente de medicamentos licenciados. Incidência de reações adversas máxima de 28% entre os artigos incluídos na revisão. Entre as reações mais comuns estão erupções cutâneas e síndrome de Cushing.
Adverse drug reactions in neonates: a prospective study(BELÉN RIVAS et al., 2016)	Coorte prospectivo	116 RAM's detectadas em uma população de 313 neonatos e 2166 prescrições. 22% dos neonatos que receberam medicamentosapresentaram pelo menos uma RAM. Antibióticos sistêmicos, cafeína e ibuprofeno foram as causas mais frequentes, assim como os medicamentos mais prescritos. 41% das RAMs foram leves, 42% moderadas e 17% severas. Pelo método Naranjo, 11% foram classificadas como certas. Pelo método Karch e Lasagna 20% foram classificadas como definidas. As RAM's mais relatadas foram intolerância alimentar (problemas gastrointestinais), flebite e taquicardia. Foi necessário iniciar tratamento contra a RAM em 44 casos, descontinuar o medicamento em 30 casos e reduzir a dose em 30 casos. Houve associação entre o número de medicamentos administrados e o aparecimento de RAM.
Children and ADRs (NAPOLEONE, 2010)	Revisão Sistemática	Em um estudo de farmacovigilância nos EUA reações adversas em crianças menores de 15 anos foram a causa de 244 mil consultas. Durante a vigilância de 63 hospitais, o estudo de um sistema eletrônico de reações adversas reportou que a incidência de RAM's nesta população foi de 2 a cada 1000 indivíduos. Metade das reações adversas registradas ocorreram em crianças menores de 4 anos de idade. O risco em crianças menores de 5 anos é 4 vezes maior que aquelas que frequentam escolas. Na Itália, um estudo realizado em um sistema de monitoramento pediátrico revelou que a incidência de RAM's foi de 15 em 1000 pacientes. A maior parte das reações adversas se manifestou na pele e no sistema digestivo.
Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos	Revisão Sistemática	Incidência média de RAM's em crianças hospitalizadas foi de 10,1%. A frequência variou de 4,4 a 27,9%. Houve associação de uso de medicamentos não licenciados/ <i>off label</i> com a maior ocorrência de RAM's; 6% contra 3,9%. Os órgãos e sistemas mais afetados fora o sistema nervoso central e o aparelho gastrointestinal. A classe

prospectivos (SANTOS; COELHO, 2004)		terapêutica mais implicada foi a dos antibióticos de uso sistêmico. Incidência de RAM como causa de hospitalização variou de 0,6 a 4,3%. Os órgãos e sistemas mais afetados foram a pele e o sistema cardiovascular. As classes terapêuticas mais implicadas foram os antibióticos de uso sistêmico e antiasmáticos. O primeiro grupo também prevaleceu nas RAM's em ambulatórios, seguido pelos broncodilatadores.
Adverse drug reactions in children: a systematic review(SMYTH et al., 2012)	Revisão Sistemática	Incidência de RAM's que causaram hospitalização variou de 0,4% a 10,3%. Incidência de RAM's em crianças expostas a medicamentos em hospitais variou de 0,6 a 16,8%. As classes que causaram as RAM's nestes casos foram os anti infecciosos e anti epilépticos. Anti infecciosos e anti-inflamatórios em geral foram associados a RAM's em pacientes ambulatoriais. Corticoides foram associados a RAM's nos três casos. Vacinas foram reportadas em estudos conduzidos em hospitais, causando admissão, e em comunidades onde a incidência variou de 10 a 20%. Citotóxicos foram reportados em estudos ligados aos hospitais.
Adverse Drug Reactions Causing Hospital Admissions in Childhood: A Prospective, Observational, Single-Centre Study (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014)	Prospectivo Observacional	Do total de 2903 admissões hospitalares, 2,2% foram causadas por RAM's. Medicções associadas ao tratamento de câncer, 35%, antibióticos, 18%, imunossupressores, 9%, vacinas, 9%. Os sistemas mais afetados foram o hematopoiético e gastrointestinal. Os medicamentos mais frequentes foram citotóxicos e antibióticos. Entre os antibióticos, a ordem de frequência foi: beta lactâmicos, claritromicina, co-trimoxazol. Imunossupressores: ciclosporina. Paracetamol foi relatado em 2 casos, assim como anti-inflamatórios não esteroidais. Entre os fatores de risco para surgimento de RAM, encontra-se o câncer.
Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain (MORALES-OLIVAS et al., 2000)	Conjunto de relatos de caso	1419 relatórios de farmacovigilância sobre RAM's foram analisados, provenientes principalmente de serviços não hospitalares. Os sistemas/órgãos mais afetados pelas reações adversas foram a pele, o digestivo e nervoso. As vacinas foram apontadas como a terceira causa mais frequente de RAM (12,9%), manifestando-se principalmente pela febre (70% dos casos de febre ocorreram por conta de vacinas). Em primeiro lugar estão os antibióticos e medicamentos para o sistema respiratório. Foi relatada descoloração nos dentes devido ao uso de amoxicilina associada ao ácido clavulânico. 7 choques anafiláticos foram relatados. As causas variaram: paracetamol, ampicilina+bromexina, fentanil, gentamicina, vacinas. 7 casos de Síndrome de Steven

		<p>Johnson. 3 casos de Síndrome de Reye, um deles ligado a administração de vacina. Duas mortes foram causadas por vacinas, uma pela síndrome de Reye e uma pela amoxicilina+ácido clavulânico.</p> <p>Os medicamentos mais frequentes foram: amoxicilina+ácido clavulânico, amoxicilina, eritromicina, co-trimoxazol, AAS, carbamazepina, ambroxol, paracetamol.</p>
--	--	---

Fonte: Elaborado pela autora.

As crianças estão mais propensas a reações adversas, a incidência de RAM's em crianças antes da idade escolar é 5 vezes maior que após esta idade (NAPOLEONE, 2010) devido a particularidades farmacocinéticas e dinâmicas, falta de estudos clínicos que forneçam informações necessárias para a prescrição segura e reações adversas tardias que não são encontradas em adultos. Prescrições *off label* e não licenciadas aumentam o risco de reações adversas (NAPOLEONE, 2010); (SANTOS; COELHO, 2004) e devem, sempre que possível, ser baseadas em evidências clínicas.

Estudos prospectivos relatam principalmente RAMs que afetam a pele (urticária e erupções cutâneas) e o sistema gastrointestinal (náusea, vômitos e diarreia) (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014; MORALES-OLIVAS et al., 2000; NAPOLEONE, 2010; SANTOS; COELHO, 2004; SILVANA et al., 2012), mas alguns autores citam também os sistemas cardiovascular e nervoso central. Os fármacos frequentemente associados a reações adversas convergem com os mais utilizados em pediatria, como vacinas, antibióticos, antipiréticos, anti-inflamatórios não esteroidais, medicamentos para tratar sintomas de gripe, tosse, febre (NAPOLEONE, 2010; SMYTH et al., 2012).

Chama atenção a menção frequente de antibióticos de uso sistêmico como os principais medicamentos causadores de eventos adversos (BELÉN RIVAS et al., 2016; LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014; MORALES-OLIVAS et al., 2000; SANTOS; COELHO, 2004; SMYTH et al., 2012), com destaque para a amoxicilina. Antibióticos são os medicamentos mais prescritos para crianças no mundo, particularmente a classe dos beta-lactâmicos, que inclui a amoxicilina. Antibióticos também estão ligados a automedicação e estoque domiciliar, podendo levar a reações adversas por uso inadequado (ALEXANDER et al., 2015; DAYANI; BECKHAUSER; VALGAS, 2012; MASTROIANNI et al., 2011; TOURINHO et al., 2008). Erupções na pele são consideradas reações adversas comuns a esta classe terapêutica (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014).

Os analgésicos antitérmicos citados como causadores de RAM's são o paracetamol e AAS (BELÉN RIVAS et al., 2016); (MORALES-OLIVAS et al., 2000); (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014). A Síndrome de Reye, reação adversa amplamente conhecida e causada pelo AAS, foi citada em dois artigos (SMYTH et



al., 2012); (MORALES-OLIVAS et al., 2000). A dipirona, amplamente prescrita no Brasil (SANTOS, 2002), não foi citada por artigos do exterior, uma vez que é de uso proibido, mas há relatos de reações adversas a este medicamento no país (SILVANA et al., 2012).

Medicamentos utilizados no tratamento contra o câncer são conhecidos por causar reações adversas. Entre as mais comuns estão a perda de cabelo, náusea, vômitos e mal estar geral. Dois estudos citaram o uso de medicamentos antineoplásicos (imunossupressores: ciclosporina (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014) e citotóxicos (SMYTH et al., 2012)) e os apontam como principais causadores de RAM dentro das amostras. A ciclosporina possui janela terapêutica estreita, tornando necessário avaliar o perfil farmacocinético do paciente para determinar a dose adequada. Em crianças, a falta de informações sobre a melhor conduta terapêutica leva a necessidade de acompanhamento constante do farmacêutico clínico (LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014).

Vacinas foram associadas ao aumento da irritabilidade (poliomielite+influenzaB+difteria,pneumocócica),febre (sarampo+caxumba+rubéola, pneumocócica) e erupção cutânea (sarampo+caxumba+rubéola, pneumocócica) (GALLAGHER et al., 2011). Outros estudos apontam as vacinas como causa de RAM's(LANGEROVÁ; VRTAL; URBÁNEK, 2014; MORALES-OLIVAS et al., 2000; SMYTH et al., 2012), sempre com baixas incidências quando comparadas aos medicamentos citados anteriormente. Liu et.al (2016) (LIU et al., 2016), analisou a incidência de eventos adversos pós imunização contra HPV em Alberta, no Canadá, utilizando relatórios de sistemas de farmacovigilância vigentes no país. A frequência de eventos adversos pós imunização foi de 37,5 em 100 mil e nenhum evento tromboembólico causado pela vacina foi declarado, apesar deste ser a maior preocupação quanto a vacina. A frequência de eventos adversos relacionados a esta vacina foi baixa, consistente com as frequências de RAM's associadas a vacinas na literatura.

O relatório anual de farmacovigilância para eventos adversos pós vacinação, conduzido na Austrália, também obteve resultados seguros para vacinas do programa nacional de imunizações, com baixas taxas de eventos adversos. Crianças abaixo de 7 anos recebem maior número de vacinas e, por isso, há maior

registro nessa faixa etária. As vacinas combinadas DTPa e DTPa-IPV (tétano, difteria, coqueluche e poliomielite) obtiveram as maiores taxas de eventos adversos, nomeadamente 75,2 e 136,7 a cada 100 mil doses em 2013, seguidas pelas MMR (sarampo, caxumba e rubéola) (83,6 a cada 100 mil doses) e contra rotavírus, 77,2 a cada 100 mil (MAHAJAN et al., 2015).

Uma das dificuldades mencionadas nos estudos é o reconhecimento da reação adversa e sua distinção em meio a outros sinais clínicos. Usualmente a decisão é baseada em experiência clínica, no entanto, a padronização da decisão pode ser feita por meio de algoritmos que fornecem uma medida semi quantitativa da probabilidade da ocorrência de RAM, levando a uma decisão objetiva sobre sua causa. Dois algoritmos são citados nos artigos, um criado por Naranjo (ANEXOB) e outro por Kramer e Lasagna (ANEXO C)(DOHERTY, 2009). O uso de diferentes ferramentas de classificação pode levar a resultados desiguais quanto à probabilidade de haver relação causal entre o medicamento e a reação adversa.

### 6.3 AUTOMEDICAÇÃO

Automedicação pode ser compreendida como o uso de medicamentos sem prescrição, orientação ou acompanhamento do médico ou do dentista (MASTROIANNI et al., 2011). Muitas vezes são medicamentos de venda livre (DU; KNOPF, 2009), usados por iniciativa do indivíduo ou seu responsável, com o objetivo de tratar doenças ou seus sintomas (PFAFFENBACH, 2010). A prática inclui a aquisição de medicamentos sem receita, compartilhamento de medicamentos entre indivíduos do mesmo círculo social, reutilização de sobras de tratamentos anteriores, aproveitamento de prescrições antigas e prolongamento ou interrupção precoce do tratamento prescrito (BECKHAUSER et al., 2010).

Entre os fatores que contribuem para a automedicação estão a grande variedade de medicamentos de venda livre, falta ou má qualidade da assistência em saúde, dificuldade de obter consulta no sistema público de saúde e propaganda irresponsável (PEREIRA et al., 2007).

As causas que levam os responsáveis a praticar a automedicação são a carência de orientação médica, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, praticidade, busca pela melhoria dos sintomas (BRESEGHELLO et al., 2014);

(BECKHAUSER et al., 2010). Destaca-se que é influenciada por amigos, familiares e balconistas de farmácia, contudo pode ser considerada uma prática responsável caso uma alternativa terapêutica isenta de prescrição para um problema de saúde autolimitado seja indicada por um farmacêutico (BECKHAUSER et al., 2010). Este deve ainda, indicar um médico ao responsável quando julgar necessário (CELLA, 2012).

Como consequências para o paciente, são apontados o uso incorreto e inapropriado de produtos, atraso no tratamento de condição médica séria, mascaramento de sintomas, polifarmácia, interações medicamentosas, a desvalorização do relacionamento entre profissionais prescritores e o paciente (HUGHES; MCELNAY; FLEMING, 2001) e a possibilidade de efeitos não determinados, dado que muitos medicamentos não são formulados em doses adequadas para crianças (CELLA, 2012).

O Quadro 14 sumariza alguns estudos sobre a prática de automedicação em crianças:

**Quadro 14** - Informações relevantes de estudos sobre automedicação em crianças e estoque domiciliar de medicamentos.

Estudo	Idade	Informações relevantes
<p>(BÉRIA et al., 1993) (BÉRIA, 1993)</p> <p>Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil</p>	3-4 anos	<p>O estudo avaliou o consumo de medicamentos por crianças em até 15 dias antes da aplicação de questionário.</p> <p>Das 4746 crianças, 55,8% consumiram algum medicamento, 32,2% até dois fármacos, 23,6% três ou mais fármacos. 9,5% consumiram medicamentos por mais de um mês.</p> <p>Em relação a prescrição, 62,5% foi feita por médicos, somente 0,2% por outros profissionais da saúde. As mães foram as maiores agentes de automedicação (32,5%) seguidas por parentes e vizinhos (2,1%), balconistas de farmácia (1,7%) e pais (0,8%).</p> <p>Entre os motivos mais frequentes que levaram ao consumo de medicamentos, estão a gripe (17,3%), febre (14,9%), falta de apetite (12,1%), tosse (8,2), vermes e diarreia (13,9%). Estes condizem com os medicamentos mais utilizados: analgésicos, vitaminas e estimuladores de apetite, para o sistema respiratório, anti-inflamatórios e antiparasitários.</p>
<p>(DAYANI; BECKHAUSER; VALGAS, 2012) (BECKHAUSER, 2012)</p> <p>Perfil do estoque domiciliar de medicamentos em residências com crianças</p>	6 meses a 14 anos	<p>O estudo identificou o perfil do estoque domiciliar de medicamentos em residências com crianças. Foram aplicados 83 questionários em domicílios com uma a três crianças, onde o entrevistado na maioria das vezes era a mãe (81,9%).</p> <p>Avaliou-se: o número médio de medicamentos (<math>6,4 \pm 5,0</math>), origem por prescrição (63,7%); em uso (25,6%); sobras (62,1%); presença de bula (39,6%); presença da embalagem secundária (50,5%); vencidos (9,0%); pertencentes à criança (52,7%).</p> <p>Do estoque voltado para crianças destacam-se medicamentos dermatológicos (betametasona e antibióticos), para o sistema sensorial (outros anti-infecciosos), nervoso (dipirona, AAS, paracetamol) e respiratório (brometo de ipratrópio, fenoterol e cloreto de sódio).</p> <p>4 entrevistados alegaram já ter ocorrido intoxicação envolvendo a criança. 7 entrevistados relataram situações em que houve risco de intoxicação.</p> <p>A maior parte dos medicamentos foi armazenado na cozinha e no quarto, em locais de 0,4 a 2 m do chão. 64,6% dos medicamentos armazenados estavam a mais de 1,5 m do chão.</p>
<p>(DU; KNOFF, 2009) (DU, 2009)</p> <p>Self-medication among children and</p>	Até 17 anos	<p>O estudo buscou estimar a prevalência e os fatores associados a automedicação uma semana antes do estudo em crianças e adolescentes por meio da aplicação de questionários. 17450 crianças foram incluídas no estudo, 25,2% recorreram a automedicação.</p> <p>Os resultados indicaram que medicamentos para os sistemas respiratório (32,1%), digestivo e metabolismo (21,6%), dermatológico (14,2%), nervoso (11,3%), musculoesquelético (6,5%), assim</p>

<p>adolescents in Germany : results of the National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS )</p>		<p>como os homeopáticos (8,6%) foram os mais frequentemente usados em automedicação. As causas mais frequentes de automedicação foram medidas profiláticas (17,1%), rinofaringite (16,7%), sintomas comuns de resfriados (18,9%), como tosse, dor de garganta e febre, dor de cabeça (7,2%). As classes de medicamentos mais utilizadas foram aquelas do trato alimentar e metabolismo (vitaminas e minerais), sistema respiratório, com destaque para aqueles voltados para resfriados e tosse, assim como preparações nasais, dermatológicos e para o sistema nervoso, os analgésicos, principalmente o paracetamol e a aspirina.</p>
<p>(PEREIRA et al., 2007) (PEREIRA, 2007)</p> <p>Self-medication in children and adolescents.</p>	<p>Até 18 anos</p>	<p>O estudo teve como objetivo determinar a prevalência de automedicação em crianças e adolescentes que consumiram pelo menos um medicamento nos últimos 15 dias. Cerca de 772 casos foram avaliados, divididos em dois grupos: automedicação e prescrição médica. A prevalência da automedicação foi de 56,6%. Mães (51%) e funcionários de farmácia (20,1%) são apontados como os responsáveis mais regulares. As classes de medicamentos mais frequentes foram analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroidais, (52,9%), trato respiratório (15,4%), gastrointestinais (9,6%) e antibióticos (8,6%). Dos medicamentos usados em automedicação, destacam-se a dipirona, acetaminofen, AAS, diclofenaco, CCM's*, antiespasmódicos e amoxicilina. Com exceção da amoxicilina, todos obtiveram menores frequências de prescrição médica. Entre motivos que levaram a automedicação, estão doenças respiratórias (17,2%), febre (15%) e dor de cabeça (14%). O estudo aponta aumento do risco de automedicação por indivíduos de 7-18 anos de idade.</p>
<p>(TELLES FILHO; PEREIRA JÚNIOR, 2013) (FILHO, 2013)</p> <p>Automedicação em crianças de zero a cinco anos: fármacos administrados, conhecimentos, motivos e justificativas</p>	<p>Até 5 anos</p>	<p>O estudo analisou por meio de questionário os fármacos administrados, conhecimentos, motivos e justificativas dos responsáveis em relação à automedicação em crianças. Reuniu um total de 50 indivíduos cadastrados na ESF**. A distribuição de fármacos auto administrados revela que a dipirona (54%), paracetamol (36%), xaropes expectorantes (22%) e amoxicilina (10%) foram os mais frequentes. Em relação ao conhecimento acerca dos medicamentos citados acima, 86% dos responsáveis obtiveram respostas parcialmente corretas ou errôneas. Em alguns casos, foi relatado uso de antibiótico em situações não indicadas. Quanto aos motivos, a febre foi a mais frequente (58%), seguida por tosse (36%), inflamação da garganta e dores em geral (32%), dor de cabeça e gripe (26%), vômito (14%) e cólica (28%). Entre as justificativas, estão o costume de auto administrar e já possuir o remédio em casa (54%), uso de prescrição de irmãos (14%), orientação do farmacêutico (14%), prescrições anteriores (10%), por influência da televisão (2%).</p>

<p>(BRESEGHELLO et al., 2014) (BRESEGHELLO, 2014)</p> <p>Automedicação em crianças atendidas nos ambulatórios de um hospital escola</p>	<p>Até 5 anos</p>	<p>O estudo analisa a conduta frente a sintomas comuns da infância relacionados a automedicação na literatura por meio da aplicação de questionário. 287 acompanhantes foram avaliados, dos quais 92,3% eram mulheres e 83,6%, mães.</p> <p>A média de idade das crianças foi de 2,4±1,7 anos, com prevalência de 3 anos de idade.</p> <p>Os questionários separam a conduta inicial da subsequente frente a febre, diarreia, vômito, tosse, dor de garganta e de cabeça. Quando comparadas, conclui-se que em primeiro momento os responsáveis recorrem a automedicação e na persistência dos sintomas, quase totalmente ao auxílio do médico, com exceção dos casos de êmese onde há pequena persistência na automedicação. A procura pela farmácia ocorreu em pequena porcentagem dos casos (até 4,2%).</p> <p>Os casos de febre (54,4%, tosse (30,3%) e dores de cabeça (26,1%) representaram as maiores prevalências de automedicação.</p>
<p>(BECKHAUSER et al., 2010) (BECKHAUSER, 2010)</p> <p>Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis</p>	<p>-----</p>	<p>O estudo procura conhecer a automedicação em crianças em cidade do sul do Brasil. Nas entrevistas com os responsáveis, foram utilizados questionários. Foram entrevistados parentes de 83 domicílios. Dos responsáveis, 75% já praticaram automedicação, sendo as mães responsáveis por 95% dos casos. Entre os motivos estão a praticidade (88%), febre (58%), dor (12%). O paracetamol (45%) e a dipirona (15%) foram os fármacos mais utilizados.</p> <p>Por análise estatística, nota-se associação entre a reutilização de prescrições antigas e crianças menores de 7 anos.</p> <p>A automedicação foi mais frequente em domicílios com mais de quatro pessoas.</p> <p>É apontado o uso de amoxicilina em alguns casos.</p>

\*CCM's: "cough and cold medications", medicamentos usados no tratamento dos sintomas de resfriados e tosse; \*\*ESF: Estratégia de Saúde da Família.

Fonte: Elaborado pela autora.

Os responsáveis mais frequentes são as mães e funcionários de farmácias. As primeiras alegam que a praticidade e os sintomas são os motivos que as levam a medicar. Breseghello (2014) analisou a frequência com que os responsáveis voltavam a automedicação após a ineficácia da primeira tentativa. O resultado é positivo, uma vez que a procura por um médico ocorreu quase na totalidade dos casos, com exceção de vômitos em que 9% dos participantes afirmaram continuar medicando por conta própria.

Os sintomas que mais levam a automedicação são febre, dores, resfriados, tosse e gripe, seguidos por vômitos, cólicas e diarreia (BECKHAUSER et al., 2010; BI; TONG; PARTON, 2000; BRESEGHELLO et al., 2014; PEREIRA et al., 2007). Como consequência, entre os medicamentos frequentemente vinculados a automedicação em crianças estão a dipirona, paracetamol e o ácido acetilsalicílico (PEREIRA et al., 2007), cujo uso não é indicado a crianças. Beckhauser (2010) indica ainda que o AAS faz parte do estoque domiciliar de residências com crianças, o que pode incentivar a automedicação.

Chama atenção a automedicação com antibióticos, relatada em (BECKHAUSER et al., 2010); (PEREIRA et al., 2007), com amoxicilina. A amoxicilina é um antibiótico de uso sistêmico tarjado, de venda controlada por prescrição médica, impróprio para uso sem indicação. O uso indevido de antibióticos por falta de indicação ou adesão pode ocasionar não somente reações adversas, mas resistência bacteriana, que atualmente destaca-se como um importante problema de saúde pública.

Quanto ao local de armazenamento dos medicamentos, estudos apontam (DAYANI; BECKHAUSER; VALGAS, 2012); (MASTROIANNI et al., 2011) inadequações por exposição a luz, umidade e fácil acesso a crianças. Sabe-se que as crianças são as principais vítimas de ingestão acidental de medicamentos, levando, em ultimo caso, a intoxicações (MASTROIANNI et al., 2011). Em uma revisão da literatura, Souto Maior e Oliveira (2012) apontam que as principais causas de intoxicações consistem de acidentes domésticos e erros de administração, seguidos pela curiosidade natural da criança, falta de medicamentos adequados a faixa etária e uso inadequado. Dayani, Beckhauser e Valgas (2012) relatam 11 casos de intoxicação e possibilidade de intoxicação em crianças.

Segundo o Sistema Nacional de Informações Tóxico Farmacológicas (SINITOX), em 2013, 34,4% dos casos de intoxicação por medicamentos ocorreram em crianças menores de quatro anos, com maior número de casos da categoria na faixa de 1-4 anos.

Souto Maior e Oliveira (2012) apontam a amoxicilina e cefalosporinas como um dos causadores de intoxicação em menores de um ano. Entre outros medicamentos envolvidos estão os descongestionantes (fenilefrina e nafazolina), vitaminas (A e D), analgésicos (dipirona, paracetamol, diclofenaco e AAS) e broncodilatadores (salbutamol e fenoterol), todos usados em patologias comuns da infância e frequentemente presentes no estoque domiciliar.

Outro aspecto de medicamentos que pode levar a intoxicação é a atratividade. Medicamentos pediátricos regularmente apresentam-se em formas açucaradas, coloridas, com embalagens chamativas, que podem tomar a atenção da criança e levar ao consumo inadequado. É importante observar, portanto, que o local de armazenamento de medicamentos além de adequado para assegurar a qualidade e efetividade dos mesmos, deve garantir que o acesso às crianças seja improvável.

Os estudos citados reconhecem que a educação em saúde é fundamental para a prevenção de problemas derivados da automedicação. O estudo de Lessa e Bochner (2008) que avaliou 1063 internações por mau uso de medicamentos, encontrou 48 internações de crianças recém nascidas devido à transmissão do fármaco pela placenta ou por amamentação, evidenciando que a educação em saúde precisa chegar aos familiares, principalmente as mães, e deve ser iniciada o quanto antes para que situações similares sejam evitadas.

Cabe ao farmacêutico promover medidas para a disseminação das orientações sobre medicamentos a população em diversas esferas, como escolas, hospitais, farmácias, onde a automedicação pode ser identificada prontamente; Unidades Básicas de Saúde e maternidades. Para aqueles que trabalham em indústrias, revisar com atenção crítica as propagandas a serem veiculadas pelas empresas.

Ademais, Mastroianni et.al. (2011) aponta que:



[...] na ESF a Atenção Farmacêutica poderia identificar, corrigir e prevenir os problemas do uso incorreto dos medicamentos, a fim de promover seu uso racional e a melhoria do estado de saúde da comunidade. Essa atenção farmacêutica deveria, finalmente, ser apoiada por toda a equipe multiprofissional: o médico, que, ao prescrever, deve dar orientações sobre o uso e armazenamento dos remédios; a enfermagem, que frequentemente complementa e reforça essas orientações; e os agentes de saúde, muitas vezes mais próximos dos domicílios, podendo, assim, observar e relatar a prática das comunidades [...].

Dada a participação fundamental do farmacêutico citada acima, é importante ressaltar que alguns artigos prévios a 2013 classificam a indicação, pelo farmacêutico, de medicamentos isentos de prescrição, um ato de automedicação (CELLA, 2012); (CAROLINA et al., 2006). É importante ressaltar este conceito mudou. O farmacêutico é um profissional prescritor, como aponta a resolução 586/2013 do Conselho Federal de Farmácia, nomeadamente os artigos 5°:

Art. 5° - O farmacêutico poderá realizar a prescrição de medicamentos e outros produtos com finalidade terapêutica, cuja dispensação não exija prescrição médica, incluindo medicamentos industrializados e preparações magistrais alopáticas ou dinamizados, plantas medicinais, drogas vegetais e outras categorias ou relações de medicamentos que venham a ser aprovadas pelo órgão sanitário federal para prescrição do farmacêutico.

E 6°, que determina que o farmacêutico, em algumas situações, está apto a prescrever medicamentos que exijam prescrição médica. A participação deste profissional no aconselhamento e programação de medidas que visem o uso racional de medicamentos é importante, especialmente em populações especiais, como é a pediátrica.

## **7. DESAFIOS ESTUDOS CLÍNICOS EM CRIANÇAS**

Como dito anteriormente, estudos clínicos contribuem para a criação de uma farmacoterapia apropriada a crianças. A importância da disponibilidade de informações sobre tratamentos gira em torno da segurança do paciente pediátrico, que pode ser prejudicada na ausência de fontes confiáveis, como os estudos clínicos.

A falta de estudos clínicos em crianças decorre de uma série de motivos, tanto econômicos, quanto éticos e regulatórios. Trata-se de uma população heterogênea, com particularidades de acordo com cada faixa etária, e por isso o ideal seria que os estudos acompanhassem essa realidade, moldando-se a cada grupo, o que encarece o estudo pela necessidade de equipamentos, técnicas e profissionais adequados. Ademais, o desenho do estudo se torna trabalhoso pela falta de sujeitos (somente em algumas situações crianças são autorizadas a participar de estudos), necessidade de avaliação de risco x benefício, consentimento dos responsáveis, falta de médicos e farmacologistas com experiência em estudos clínicos em crianças (MATEUS, 2014); (ROWE et al., 2017).

Diversas limitações éticas e jurídicas implicam na complexidade dos estudos clínicos em crianças. O Estatuto da Criança e do Adolescente proíbe que crianças e adolescentes sejam submetidos a qualquer tipo de exploração, violência e crueldade punindo qualquer atentado por ação ou omissão (MARIA et al., 2010). Contudo, toda pesquisa clínica envolve riscos, por menores que sejam (ZAGO, 2009) e por isso alguns critérios foram estabelecidos para a aprovação de pesquisas clínicas em crianças.

Estudos pediátricos são justificáveis quando: são apropriadamente delineados e com objetivos definidos, com riscos menores que àqueles da vida cotidiana; não causam dor ou grandes desconfortos, sejam eles psicológicos ou físicos; as conclusões almejadas não podem ser obtidas por estudos em adultos ou animais; os responsáveis foram conscientizados sobre o experimento e podem escolher afastar seus filhos do mesmo; o comitê de ética expresse parecer favorável ao desenvolvimento da pesquisa e seus métodos que, sempre que possível, já tenham sido testados anteriormente em animais e adultos voluntários (MOTA, 2010).

Dentro destas premissas são permitidos ensaios em crianças que serão beneficiadas por meio destes, pela possibilidade de vida, aumento do tempo de vida ou melhoria de sua qualidade. São proibidos ensaios em crianças saudáveis, pois se considera uma exposição desnecessária a riscos e abusos (MOTA, 2010).

O consentimento é a permissão legal de que um paciente concorda em participar de um estudo. Neste caso, deve ser assinado pelos responsáveis e a informação deve ser explicada de maneira compreensível. Entretanto, uma

discussão envolvendo o princípio ético do respeito pode ser feita em torno do consentimento dos responsáveis. Este princípio reconhece cada ser como um indivíduo autônomo, único e livre, que tem a capacidade de tomar suas decisões e assegura que sua dignidade seja valorizada.

A fase em que a criança é reconhecida por estar apta a tomar suas próprias decisões com fundamento e autonomia pode variar de 18 a 19 anos (ROWE et al., 2017), o que implica na necessidade de consentimento abaixo desta faixa etária, mas esta situação pode variar em alguns contextos. Caso uma criança enferma expresse, em autonomia, seu desejo de participar da pesquisa, mesmo contrariando os responsáveis, sua vontade deverá ser atendida. O contrário também pode ocorrer. Algumas pesquisas podem, até mesmo, associar seu êxito a dispensa de consentimento, como em caso de violência moral, física ou sexual, estudos sobre uso de drogas, situações nas quais o conhecimento dos pais sobre a pesquisa poderia prejudicá-la (MOTA, 2010).

O princípio da justiça estabelece que a distribuição de riscos e benefícios entre os participantes deve ser igualitária. A seleção de sujeitos deve ser justa, não expondo àqueles mais vulneráveis para o benefício geral. Alguns exemplos de prejuízo são diferenças de estado mental, riqueza, e coerção por pesquisadores baseada em incentivos financeiros, que é de particular importância em estudos pediátricos (ROWE et al., 2017).

Como consequência do cenário retratado, que envolve diversos desafios para o desenvolvimento de ensaios envolvendo crianças, a população pediátrica ficou conhecida como órfã terapêutica. Algumas iniciativas e regulamentos foram criados, no entanto, para incentivar a realização de ensaios clínicos, principalmente nos EUA e nos países envolvidos na União Europeia. Em 1997, foi elaborada a primeira legislação sobre o assunto, nos EUA. A União Europeia publicou, dez anos depois, o Regulamento Pediátrico com o objetivo de melhorar a qualidade, disponibilidade e desenvolvimento de medicamentos para crianças (MATEUS, 2014); (HOPPU et al., 2012).

Além disso, ambos os regulamentos incluem recompensas caso a empresa conduza ensaios em crianças para medicamentos dentro e fora da patente. Os dados dos estudos devem ser enviados a autoridades regulatórias para a mudança

do rótulo e autorização de venda. Caso o medicamento esteja dentro da patente, uma extensão de seis meses é oferecida. Para aqueles fora da patente, há a opção de financiamento público ou a proteção dos dados por dez anos. Há relatos de que estas iniciativas resultaram no aumento de ensaios clínicos e, conseqüentemente, na mudança de diversos rótulos de medicamentos (HOPPU et al., 2012).

Outra resolução que merece destaque é da World Health Organization, *Better Medicines for Children*. Em 2009, a Fundação Gates doou aproximadamente 10 milhões de dólares para a criação da campanha *Make Medicines Child Size*, que possibilitou a elaboração da Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (*Model List of Essential Medicines for Children, EMLC*), que já está em sua sexta edição, atualizada em março de 2017. A campanha também estimulou a pesquisa pelo desenvolvimento de um método confiável para estimar o peso corporal, que garanta o ajuste de dose correto (HOPPU et al., 2012).

No Brasil, a pesquisa em seres humanos se sujeita a regulamentação do Conselho Nacional de Saúde e da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e a principal resolução que as rege é a CNS n° 466/2012. Boa parte dos estudos clínicos conduzidos em crianças no Brasil é financiada por empresas farmacêuticas, principalmente da América do Norte, e conduzidas por instituições de pesquisa, predominantemente na região Sudeste (VIEIRA et al., 2017). O estímulo a parcerias entre empresas, que detém o capital, e universidades, que possuem infraestrutura e profissionais especializados, é fundamental para suscitar a pesquisa clínica no país.

Finalmente, o número de estudos pediátricos ainda é pequeno frente às necessidades (VIEIRA et al., 2017). Considerando que os maiores patrocinadores dos estudos são indústrias farmacêuticas, principalmente estrangeiras, e os estímulos governamentais encontram-se deficientes, maiores incentivos serão necessários para atrair a atenção e fomentar a realização de pesquisas que não estejam somente ligadas aos interesses das empresas, mas ao bem estar das crianças.

## 8. ADEQUAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICA

Em um estudo conduzido em um hospital pediátrico universitário, Nayara e Marinho (2014) apontaram que de um total de 2270 prescrições, 583 apresentaram necessidade de adaptações. 1505 adaptações foram conduzidas e ocorreram mais frequentemente quando a faixa etária do paciente era de 0 e 7 anos. Entre as adequações, estão a trituração de comprimidos, fracionamento e abertura de cápsula. As causas, em ordem de frequência, foram a concentração elevada do fármaco disponível, dificuldade de deglutição e uso de sonda.

Da mesma forma, o aumento do número de adequações com a diminuição da faixa etária é demonstrado por Gonçalves, Caixeta e Reis (2009) (Tabela 6), em um estudo sobre a utilização de antimicrobianos sistêmicos conduzido em dois hospitais de referência para pacientes pediátricos. Também relata que entre as adequações necessárias, somente um terço (hospital 1) e um décimo (hospital 2) foram realizadas dentro das farmácias hospitalares, sugerindo que as adequações são feitas pela equipe de enfermagem.

**Tabela 6** – Número de antimicrobianos, por faixa etária, que necessitaram de adequação em estudo conduzido em dois hospitais de ensino.

<b>Faixa etária</b>	<b>Número de medicamentos com dose adequada para a faixa etária</b>	<b>Número de medicamentos transformados</b>	<b>Porcentagem</b>
Recém nascido prematuro	36	35	97,2
Recém nascido a termo	40	33	82,5
Lactente	72	49	68,1
Pré-escolar	82	29	35,4
Escolar	82	20	24,4
Adolescente	90	11	12,2

Fonte: Adaptado de Gonçalves, Caixeta e Reis (2009).

Para a realização correta das adequações, é fundamental que exista um serviço de farmacotécnica que se molde as necessidades pediátricas. Este serviço pode estar localizado dentro do hospital ou ser terceirizado por uma farmácia próxima. A realidade de muitos hospitais, contudo, ainda não iguala a este ideal. A equipe de enfermagem é responsável pela manipulação de formas farmacêuticas, o que é não é completamente adequado e conveniente.

O processo de adequação deve passar pela pesquisa da literatura específica a procura de evidências de segurança e eficácia. Infelizmente, estudos de estabilidade e desenvolvimento de formulações são escassos. Uma opção é buscar em bases eletrônicas com publicações na área de ciências farmacêuticas (GONÇALVES; CAIXETA; REIS, 2009) ou na farmacopeia (VENTURA, 2011). Caso não se verifique os devidos cuidados, pode ocorrer degradação do fármaco, inexistência de dose, contaminações e incompatibilidades. Desta maneira, a supervisão de um farmacêutico, assim como ambiente apropriado, é indispensável no processo de adequação (GONÇALVES; CAIXETA; REIS, 2009).

Segundo a RDC nº 67 da ANVISA, de 8 de outubro de 2007, a transformação de formas farmacêuticas é justificada quando se destina a “à elaboração de doses unitarizadas e estáveis por período e condições definidas, visando atender as necessidades terapêuticas exclusivas de pacientes em atendimento nos serviços de saúde”. Com este objetivo, o prazo de validade determinado é o mesmo que em preparações extemporâneas, de 48 horas (VENTURA, 2011) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2007).

As formas farmacêuticas líquidas são mais utilizadas uma vez que facilitam a administração, deglutição, adequação de dose partindo de uma mesma preparação, homogeneidade da dose e adequação das características organolépticas. Contudo, a estabilidade e desenvolvimento farmacotécnico destas preparações se configura um desafio e, por este motivo, são pouco encontradas no mercado (NAYARA; MARINHO, 2014). A inclusão de formas orais líquidas em listas de padronização de medicamentos, como a RENAME, seria uma forma de incentivar a pesquisa e desenvolvimento de tais formulações (VENTURA, 2011).

Formas farmacêuticas sólidas como cápsulas e comprimidos exigem a capacidade de deglutição e não são adequadas para crianças, uma vez que não

possuem a capacidade de deglutir até certa idade, podendo culminar em problemas de adesão ao tratamento. O conhecimento desta idade é importante para evitar acidentes como asfixia ou inalação de medicamentos (GONÇALVES, 2006). Desta forma, é muito comum a adaptação de formas sólidas em pediatria, seja por ajuste de dose ou segurança/facilidade de administração (PEREIRA et al., 2016).

A composição (excipientes, solventes, edulcorantes) usada na formulação deve ser revisada, uma vez que seus componentes podem causar efeitos adversos. O álcool como adjuvante, por exemplo, não é aconselhável para crianças. Em formulações pediátricas deve ser pensado como um componente farmacologicamente ativo que pode levar a intoxicações. O açúcar como edulcorante é contraindicado, pois favorece a formação de cáries e não deve ser administrado a crianças diabéticas. A associação entre sacarina e ciclamato de sódio, por sua vez, é considerada segura apesar da observação de sensibilidade cruzada da sacarina com sulfonamidas levando a contraindicação de uso em crianças alérgicas a sulfas. Os corantes, pela capacidade de causar reações alérgicas, também devem ser evitados (DOMINGOS, 2010).

## **9. CONCLUSÃO**

Diante da pesquisa conduzida neste trabalho, ficam claros os desafios envolvidos no planejamento da terapêutica pediátrica do ponto de vista farmacêutico, implicando na complexidade da prática do uso racional de medicamentos. O profissional lida diariamente com a falta de informações, necessidade de adequar tratamentos, doses de medicamentos e transformar formas farmacêuticas, o que aumenta significativamente a possibilidade de ocorrerem erros na cadeia medicamentosa, sejam eles de prescrição, dispensação ou administração.

O estímulo a pesquisa clínica em crianças e o desenvolvimento de novos medicamentos, a disseminação de informações específicas confiáveis, a padronização tanto de medicamentos quanto da terapêutica e o treinamento de profissionais da saúde para seguir estas diretrizes são pontos críticos no desenvolvimento da prática clínica pediátrica. Existem carências em cada um destes

pontos que necessitam ser trabalhadas para que a segurança do paciente seja fortalecida.

Uma ação aconselhável seria a elaboração de um formulário terapêutico nacional voltado à população infantil, uma vez que incentivaria a produção de medicamentos compatíveis (e pesquisas clínicas para o desenvolvimento de novos produtos), além de assistir os profissionais na escolha da melhor opção para o tratamento do paciente. Esta necessidade foi apontada neste ano pelo grupo de trabalho de Assistência Farmacêutica em pediatria no Brasil (BRASIL, 2017a) e já foi atendida na Inglaterra, por exemplo, que possui um formulário nacional pediátrico, o BNFC, assim como um site com inúmeras informações voltadas a saúde com acesso liberado aos profissionais do país.

Mesmo diante destas imperfeições, deve-se apontar o sucesso do Programa Nacional de Imunizações, que é referência mundial (BRASIL, 2003) e obteve êxito no controle de diversas doenças e na diminuição da mortalidade infantil.

Finalmente, o farmacêutico dispõe de uma boa área de atuação na pediatria, que engloba variados temas atrelados a profissão: elaboração de formulários terapêuticos, protocolos clínicos (e suas adequações), vacinação, farmacovigilância, farmácia clínica, educação a comunidade e aos profissionais da saúde, estudos clínicos e na criação de fontes de informação para basear as decisões farmacoterapêuticas, como livros e artigos científicos por exemplo.



## REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAHMAN M., S. et al. **Pediatric formulations: a roadmap**. New York: Springer, 2014. v. 11
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 67,8 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. **Diário Oficial da União**, Brasília, 9 out. 2007.
- AIZENSTEIN, M. L. **Fundamentos para o uso racional de medicamentos**. São Paulo: Artes Médicas, 2010.
- AIZENSTEIN, M. L.; TOMASSI, M. H. Problemas relacionados a medicamentos; reações adversas a medicamentos e erros de medicação: a necessidade de uma padronização nas definições e classificações. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 169–173, 2011.
- ALEXANDER, E. et al. A problemática da automedicação na infância. **Enfermagem Brasil**, v. 14, n. 2, p. 98–108, 2015.
- ALLEN, P. J.; SIMENSON, S. Management of Common cold symptoms with over-the-counter medications: clearing the confusion. **Postgraduate Medicine**, v. 125, n. 1, p. 73–81, 2013.
- ALMEIDA, M. T. G. Enteropatógenos associados com diarreia aguda em crianças. **Jornal de Pediatria**, v. 74, n. 4, p. 291–298, 1998.
- ANACLETO, T. A. et al. Erros de Medicação. **Pharmacia Brasileira**, n. 124, p. 1-24, jan./fev. 2010. Disponível em: <[http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte\\_farmaciahospitalar.pdf](http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/124/encarte_farmaciahospitalar.pdf)>. Acesso em: 08 set. 2017.
- ARAÚJO, J. P. et al. História da saúde da criança: conquistas, políticas e perspectivas. **Revista Brasileira de Enfermagem**, v. 67, n. 6, p. 1000–7, 2014.
- BARBOSA, P. R. Enteropatógenos associados com diarreia infantil (< 5 anos de idade) em amostra da população da área metropolitana de Criciúma, Santa Catarina, Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 19, n. 4, p. 1205–1208, 2003.
- BARBOSA, V.; STEWEIN, K. E. Aspectos de importância para a vigilância epidemiológica da poliomielite na cidade de São Paulo. **Revista de Saúde Pública**, v. 14, p. 557–568, 1980.
- BARTELINK, I. H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 45, n. 11, p. 1077–1097, 2006.
- BATCHELOR, H. K.; MARRIOTT, J. F. Paediatric pharmacokinetics: key considerations. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 79, n. 3, p. 395–404, 2015.
- BECKHAUSER, G. C. et al. Utilização de medicamentos na pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 3, p. 262–268, 2010.
- BELÉN RIVAS, A. et al. Adverse drug reactions in neonates: a prospective study. **Archives of Disease in Childhood**, v. 101, p. 1–6, May, 2016.
- BÉRIA, J. U. et al. Epidemiologia do consumo de medicamentos em crianças de centro urbano da região sul do Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 27, n. 2, p. 95–104, abr. 1993.
- BI, P.; TONG, S.; PARTON, K. A. Family self-medication and antibiotics abuse for children and juveniles in a Chinese city. **Social Science & Medicine**, v. 50, p. 1445–1450, 2000.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Assistência Farmacêutica em pediatria no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Confira as principais ações do Programa Nacional de Imunizações — Portal Brasil**. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2014/04/confira-as-principais-acoes-do-programa-nacional-de-imunizacoes-1>>. Acesso em: 20 jul. 2017b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário terapêutico nacional**. Rename 2010. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manejo do paciente com diarreia**. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/cartazes/manejo\\_paciente\\_diarreia\\_cartaz.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/cartazes/manejo_paciente_diarreia_cartaz.pdf)>. Acesso em: 27 jul. 2017c.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Programa Nacional de Imunizações: 30 anos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica **Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento**. Brasília: MS, 2012. 274 p. (Cadernos de Atenção Básica, n. 33).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Formulação de Políticas de Saúde. **Política nacional de medicamentos**. Brasília: MS, 2001. 40 p. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n. 25).

BRESEGHELLO, C. P. et al. Automedicação em crianças atendidas nos ambulatórios de um hospital escola. **Cuida Arte Enfermagem**, v. 8, n. 2, p. 79–85, 2014.

BRITISH MEDICAL ASSOCIATION. **BNF for Children 2014-2015**. London : Pharmaceutical Press, 2014.

CANO, F. G. **Eventos adversos a medicamentos no ambiente hospitalar**. 2011. 100 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

CAROLINA, A. et al. Automedicação em crianças com Rinofaringite Aguda. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 35, n. 2, p. 35–35, 2006.

CELLA, E. Automedicação: enfoque pediátrico. *Revista de Saúde Publica*, v. 5, n. 1, p. 72–85, 2012.

CHEN, N. et al. Ontogeny of drug elimination by the human kidney. **Pediatric Nephrology**, v. 21, p. 160–168, 2006.

CHI, H. Y. et al. Evaluation of a health-promoting school program to enhance correct medication use in Taiwan. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 22, n. 2, p. 271–278, 2014.

CRAWFORD, J. D.; TERRY, M. E.; ROURKE, G. M. Simplification of drug dosage calculation by application of the surface area principle. **Pediatrics**, v. 5, n. 5, p. 783–790, 1950.

DAYANI, G.; BECKHAUSER, G. C.; VALGAS, C. Perfil do estoque domiciliar de medicamentos em residências com crianças. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 4, p. 583–589, 2012.

DIAMOND, S. A.; HALES, B. J. Strategies for controlling antibiotic use in a tertiary-care paediatric hospital. **Paediatrics&Child Health**, v. 2, n. 3, p. 181–6, 1997.

DILENE, R. N. As campanhas de vacinação contra a poliomielite no Brasil (1960-1990). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 501, 2011.

DIPIRO, J. T. et al. **Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach**. New York: McGraw-Hill Education, 2014.

DOHERTY, C.; MC DONNELL, C. Tenfold medication errors: 5 years' experience at a university-affiliated pediatric hospital. **Pediatrics**, v. 129, p. 916–924, 2012.

DOHERTY, M. J. Algorithms for assessing the probability of an Adverse Drug Reaction. **Respiratory Medicine CME**, v. 2, n. 2, p. 63–67, 2009.

DOMINGOS, J. L. Medicamentos em crianças. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010:Rename 2010**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2010. p. 30-40. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN\\_2010.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/FTN_2010.pdf)>. Acesso em: 21 de setembro 2017.

DU, Y.; KNOPF, H. Self-medication among children and adolescents in Germany : results of the National Health Survey for Children and Adolescents ( KiGGS ). **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 4, p. 599–608, 2009.

ELZAGALLAAI, A.; GREFF, M.; RIEDER, M. Adverse drug reactions in children: the double-edged sword of therapeutics. **Clinical Pharmacology&Therapeutics**, v. 101, n. 6, p. 725–735, 2017.

FERREIRA, L. A. et al. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 8, n. 3, p. 114–126, 2011.

FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia clínica- fundamentos da terapêutica racional**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

GALLAGHER, R. M. et al. Adverse drug reactions causing admission to a paediatric hospital: A pilot study. **Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics**, v. 36, n. 2, p. 194–199, 2011.

GONÇALVES, A. C. D. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 177–182, 2009.

GONÇALVES, A. C. D. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 177–182, 2009.

GONÇALVES, A. C. S. **Análise da adequação das apresentações farmacêuticas de antimicrobianos sistêmicos para crianças e adolescentes**: estudo em dois hospitais de ensino. Belo Horizonte: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.

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. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 1, p. 11–17, 2016.

HONG, L.; ROSENBAUM, S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. **Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, v. 19, n. 4, p. 262–276, 2014.

HOPPU, K. et al. The status of paediatric medicines initiatives around the world-what has happened and what has not? **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 68, n. 1, p. 1–10, 2012.

HUGHES, C. M.; MCELNAY, J. C.; FLEMING, G. F. Benefits and risks of self medication. **Drug Safety**, v. 24, n. 14, p. 1027–1037, 2001.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Evolução e perspectivas da mortalidade infantil no Brasil**. Rio de Janeiro: IBGE, 1999.

JANEIRO, D. I. et al. Problemas Relacionados aos Medicamentos (PRM's) em pacientes pediátricos de um hospital no Município de Campina Grande, Paraíba, Brasil. **American Journal Pharmacology**, v. 27, n. 5, p. 681–7, 2008.

JASIECKA, A.; MAŚLANKA, T.; JAROSZEWSKI, J. J. Pharmacological characteristics of metamizole. **Polish Journal of Veterinary Sciences**, v. 17, n. 1, p. 207–214, 2014.

JONES, J. T. Health promoting schools: a healthy set for living, learning and working. [S.l.]: WHO's Global School Health Initiative, 1998.

KAESTLI, L. Z. et al. Prospective risk analysis and incident reporting for better pharmaceutical care at paediatric hospital discharge. **International Journal of Clinical Pharmacy**, v. 36, n. 5, p. 953–962, 2014.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Basic & clinical pharmacology**. 13th ed. New York: Lange Medical Book, 2014.

KAUFMANN, J.; LASCHAT, M.; WAPPLER, F. Medication errors in pediatric emergencies: a systematic analysis. **Deutsches Arzteblatt International**, v. 109, n. 38, p. 609–16, Sept. 2012.

KEARNS, G. L. et al. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 12, p. 1157–67, 2003.

KLIEGMAN, R. M. et al. **Nelson textbook of pediatrics**. 20th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016. v. 1.

KOUMPAGIOTI, D. et al. Evaluation of the medication process in pediatric patients: a meta-analysis. **Jornal de Pediatria**, v. 90, n. 4, p. 344–355, jul. 2014.

KRUPICKA, M. I. et al. Impact of a pediatric clinical pharmacist in the pediatric intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 30, n. 4, p. 919–921, 2002.

LAM, J.; KOREN, G. P-glycoprotein in the developing human brain: a review of the effects of ontogeny on the safety of opioids in neonates. **Therapeutic Drug Monitoring**, v. 36, n. 6, p. 699–705, 2014.

LANGEROVÁ, P.; VRTAL, J.; URBÁNEK, K. Adverse drug reactions causing hospital admissions in childhood: a prospective, observational, single-centre study. **Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology**, v. 115, n. 6, p. 560–564, 2014.

LESSA, M. DE A.; BOCHNER, R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas a intoxicações e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 11, n. 4, p. 660–674, dez. 2008.

LIEBER, N. S. R.; RIBEIRO, E. Reações adversas a medicamentos levando crianças a atendimento na emergência hospitalar. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 15, n. 152, p. 265–274, 2012.

LIRA, A. R. **Manuais de especialização: farmácia clínica**. Barueri: Manole, 2014.

LIU, X. C. et al. Adverse events following HPV vaccination, Alberta 2006-2014. **Vaccine**, v. 34, n. 15, p. 1800–1805, 2016.

LOPES, J.; MATHEUS, M. E. Risco de hepatotoxicidade do Paracetamol (Acetaminofem) Risk of hepatotoxicity with Acetaminophen. **Revista Brasileira de Farmacia**, v. 93, n. 4, p. 411–414, 2012.

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

MAHAJAN, D. et al. Surveillance of adverse events following immunisation in Australia annual report , 2013. **CDI**, v. 39, n. 3, p. 1–18, 2015.

MARQUES, L. A. M. Atenção farmacêutica em distúrbios menores. 2. ed. São Paulo: Livraria e Editora Medfarma, 2008.

MARTINS, A. A. et al. Consultório farmacêutico em pediatria: a experiência do Hospital da Criança de Brasília José de Alencar. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 97, n. 1, p. 1438, 2016.

MASTROIANNI, P.C. et al. Estoque doméstico e uso de medicamentos em uma população cadastrada na estratégia saúde da família no Brasil. **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 29, n. 5, p. 358-364, 2011.

MATEUS, T. S. C. **Delineamento de ensaios clínicos em grupos especiais** : pediatria. Porto: Universidade Fernando Pessoa, 2014.

MATOS, C. C. S. A. **Saúde da criança e saúde da família**. 4. ed. São Luiz: EDUFMA, 2016.

MICROMEDEX SOLUTIONS. **Ibuprofen**: pediatric dosing. Disponível em: <[http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0B9796/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/024CBD/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegra](http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/0B9796/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/024CBD/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DoIntegra)>. Acesso em: 26 abr. 2017.

MOCELIN, H.; SANT'ANNA, C. C. **Corticoterapia na asma infantil – mitos e fatos**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria, 2017. v. 2, 24 p.

MOOIJ, M. G. et al. Ontogeny of human hepatic and intestinal transporter gene expression during childhood: age matters. **Drug Metabolism and Disposition**, v. 42, n. 8, p. 1268–1274, 2014.

MORALES-OLIVAS, F. J. et al. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. **Journal of Clinical Epidemiology**, v. 53, n. 10, p. 1076–1080, 2000.

MOTA, J.A.C Os desafios da utilização de crianças e adolescentes nas pesquisas clínicas. *Revista da Saúde da Criança e do Adolescente*, v. 2, n. 1, p. 82–85, 2010.

NAPOLEONE, E. Children and ADRs (Adverse Drug Reactions). **Italian Journal of Pediatrics**, v. 36, n. 4, p. 1–5, 2010.

NAYARA, R.; MARINHO, A. Estudo de Adaptações de Formulações Farmacêuticas em um Hospital Universitário Pediátrico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 12–17, 2014.

NAYARA, R.; MARINHO, A. estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, v. 5, n. 3, p. 12–17, 2014.

NEAL-KLUEVER, A. Infant toxicology: state of the science and considerations in evaluation of safety. **Food and Chemical Toxicology**, v. 70, p. 68–73, 2014.

OGA, S.; CAMARGO, M. M. O.; BATISTUZZO, J. A. O. **Fundamentos de Toxicologia**. 3. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2008.

OHINMAA, A. et al. Costs of implementing and maintaining comprehensive school health : the case of the Annapolis Valley Health Promoting Schools Program. **Canadian Public Health**, v. 102, n.6, p. 451–454, Nov./Dec. 2011.

PAULA, C. S. et al. Uso off label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 2, p. 217–223, 2011.

PELOGGIA, C. C.; BRITO NETO, A. J.; CUNHA, J. Avaliação da eficácia terapêutica e da tolerância do anti-inflamatório lisinato de cetoprofeno, na forma cápsulas. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 57, n. 6, p. 617-624, jun. 2000.

PEREIRA, A. C. S. et al. Medicamentos magistrais em recém nascidos e crianças hospitalizados. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 34, n. 4, p. 403–407, 2016.

PEREIRA, F. S. V. T. et al. Self-medication in children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 5, p. 453–458, 2007.

PEREIRA, T. Q. Dipirona versus paracetamol no controle da dor pós-operatória. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 42, n. 2, p. 78–82, 2013.

PFAFFENBACH, G. Automedicação em crianças: um problema de saúde pública. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 28, n. 3, p. 260–61, 2010.

ROLLASON, V.; DESMEULES, J.A. Use of metamizole in children and the risk of agranulocytosis Is the benefit worth the risk?. **European Journal of Anaesthesiology**, v. 32:837–838, 2015.

ROSA, M. A. V. **Fatores que Influenciam a adesão ao calendário vacinal em crianças de até seis meses de idade**. 2016. Monografia (Graduação em Enfermagem) – Centro Universitário UNIVATES, Lajeado, 2016.

ROWE, E. L. et al. Ethical Considerations in pediatric research. In: **Research and study design in pediatrics**. [S. l.]: ACCP, 2017. p. 7–18.

SANTOS, D. B. **Perfil de utilização de medicamentos e monitorização de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin**. 2002. Dissertação (Mestrado em Farmácia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 341–349, dez. 2004.

SANTOS, H. et al. Segundo consenso de granada sobre problemas relacionados com medicamentos. Tradução intercultural de espanhol para português. **Acta Médica Portuguesa**, v. 17, p. 59–66, 2004.

SHINODA, S. et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in japanese patients with chronic pain. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, n. 1, p. 157–161, 2007.

SMYTH, M. R. D. et al. Adverse drug reactions in children—a systematic review. **PLoS ONE**, v. 7, n. 3, p. 1–24, 2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES. **Calendário Vacinal SBIm Crianças de 0-10 anos 2017-2018**. São Paulo: SBIm, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 7, p. 447–474, nov. 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA PARA ESTUDO DA DOR. **O que é dor? Classificação**. Disponível em: <[http://www.sbed.org.br/lernais\\_materias.php?cd\\_materias=172&friurl=-\\_Classificacao-](http://www.sbed.org.br/lernais_materias.php?cd_materias=172&friurl=-_Classificacao-)>. Acesso em: 26 abr. 2017.

SOUTO MAIOR, M. C. L.; OLIVEIRA, N. V. B. V. Intoxicação medicamentosa infantil: um estudo das causas e ações preventivas possíveis. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 93, n. 4, p. 422–430, 2012.

STORPIRTIS, S. et al. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. 1. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

SUTCLIFFE, K. et al. **Paediatric medication error**: a systematic review of the extent and nature of the problem in the UK and international interventions to address it. London: University of London, 2014.

TELLES FILHO, P. C. P.; PEREIRA JÚNIOR, A. DO C. Automedicação em crianças de zero a cinco anos: fármacos administrados, conhecimentos, motivos e justificativas. Escola Anna Nery **Revista de Enfermagem**, v. 17, n. 2, p. 291–297, 2013.

THÉ, M. P. P. et. al. **Contribuição da assistência farmacêutica para a promoção da saúde na comunidade**. [S. l.]: Convibra, 1996. 8 p.

TOURINHO, F. S. V. et al. Home medicine chests and their relationship with self-medication in children and adolescents. **Jornal de Pediatria**, v. 84, n. 5, p. 416–422, 2008.

UPTODATE. PAPPAS, D. E.; EDWARDS, M. S.; TORCHIA, M. M. (Eds. ). **The common cold in children: beyond the basics**. Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/the-common-cold-in-children-beyond-the-basics>>. Acesso em: 6 jun. 2017.

VAN DEN ANKER, J. N. Developmental pharmacology. **Developmental Disabilities Research Reviews**, v. 16, n. 3, p. 233–238, 2010.

VAN DEN ANKER, J. N.; COPPES, M. J.; KOREN, G. **Neonatal and pediatric clinical pharmacology**. Philadelphia: Saunders, 2012.

VENTURA, D. M. **Desenvolvimento farmacotécnico de formulações de suspensões de hidroclorotiazida obtidas por transformação de formas farmacêuticas**. 2011. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Fluminense, 2011.

VIEIRA, J. M. L. et al. Perfil dos ensaios clínicos envolvendo crianças brasileiras. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 33, n. 5, p. 1–11, 2017.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANISATION. Global Guideline. **Diarreia aguda em adultos e crianças: uma perspectiva mundial**. Milwaukee: WGO, 2008. 25 p.

YAFFE, S. J.; ARANDA, J. V. **Neonatal and pediatric pharmacology**. 3. ed. Philadelphia: Lippincott: Williams & Wilkins, 2005.

YAMADA, J. et al. Survey on junior high school student's attitudes toward rational drug use and the educational effect by school pharmacists. **Yakugaku Zasshi**, v. 132, n. 2, p. 215–224, 2012.

YOKOI, T. Essentials for starting a pediatric clinical study (1): Pharmacokinetics in children. **The Journal of Toxicological Sciences**, v. 34 Suppl. 2, n. 2, p. SP307-P312, 2009.

ZAGO, L. M. A. K. **Aspectos jurídicos da pesquisa científica envolvendo crianças e adolescentes**. [S.l.: s.n.], 2009. p. 1–28

## ANEXO A – Calendário de Vacinação da Criança – Sociedade Brasileira de Imunização.

VACINAS	DO NASCIMENTO AOS 2 ANOS DE IDADE													DOS 2 AOS 10 ANOS					DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS			
	Ao nascer	1 mês	2 meses	3 meses	4 meses	5 meses	6 meses	7 meses	8 meses	9 meses	12 meses	15 meses	18 meses	24 meses	4 anos	5 anos	6 anos	9 anos	10 anos	Gratuitas nas UBS*	Clinicas privadas de vacinação	
BCG ID <sup>(1)</sup>	Dose única																			SIM	SIM	
Hepatite B <sup>(2)</sup>	1ª dose		2ª dose				3ª dose													SIM	SIM	
Triplíce bacteriana (DTPw ou DTpa) <sup>(3)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose						REFORÇO		REFORÇO			REFORÇO dTpa		DTPw	DTpa e dTpa	
<i>Haemophilus influenzae</i> b <sup>(4)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose						REFORÇO							SIM, para as três primeiras doses	SIM	
Poliomielite (vírus inativados) <sup>(5)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose						REFORÇO		REFORÇO					SIM, VIP para as três primeiras doses e VOP nas doses de reforços e campanhas para crianças de 1 a 4 anos	SIM, somente nas apresentações combinadas com DTpa e dTpa	
Rotavírus <sup>(6)</sup>			Duas ou três doses, de acordo com o fabricante															SIM, vacina monovalente	SIM, vacina monovalente e pentavalente			
Pneumocócica conjugada <sup>(7)</sup>			1ª dose		2ª dose		3ª dose						REFORÇO							SIM, VPC10 para menores de 5 anos	SIM, VPC10 e VPC13	
Meningocócicas conjugadas <sup>(8)</sup>			duas ou três doses, dependendo da vacina utilizada											MenACWY		MenACWY		SIM, menC para menores de 5 anos	SIM, menC e menACWY			
Meningocócica B <sup>(9)</sup>				1ª dose		2ª dose		3ª dose					REFORÇO							NÃO	SIM	
Influenza (gripe) <sup>(10)</sup>													Dose anual. Duas doses na primovacinação antes dos 9 anos de idade.							SIM, 3V para menores de 5 anos e grupos de risco	SIM, 3V e 4V	
Poliomielite oral (vírus vivos atenuados) <sup>(11)</sup>													DIAS NACIONAIS DE VACINAÇÃO							SIM	NÃO	
Febre amarela <sup>(12)</sup>										1ª dose										2ª dose	SIM	SIM
Hepatite A <sup>(13)</sup>													1ª dose		2ª dose						SIM, dose única para crianças de 15 meses até menores de 2 anos	SIM
Triplíce viral (sarampo, caxumba e rubéola) <sup>(14,15)</sup>													1ª dose		2ª dose						SIM	SIM
Varicela (catapora) <sup>(16,17)</sup>													1ª dose		2ª dose						SIM, dose única aos 15 meses até menores de 2 anos	SIM
HPV <sup>(18)</sup>																				Três doses	SIM, vacina HPV4 para meninas de 9 a 13 anos 11 meses e 29 dias; duas doses	SIM
Vacina triplíce bacteriana acelular do tipo adulto (dTpa)																				ROTINA	NÃO	SIM
Dengue <sup>(19)</sup>																				Três doses	NÃO	SIM



## ANEXO B – Algoritmo de Naranjo de 1981.

<b>Critérios para definição de relação causal</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Não sabe</b>
Existem relatos conclusivos sobre esta reação?	+1	0	0
O evento clínico apareceu após a administração da droga suspeita?	+2	-1	0
A reação desapareceu quando a droga suspeita foi descontinuada ou quando um antagonista específico foi administrado?	+1	0	0
A reação reapareceu quando a droga é readministrada?	+2	-1	0
Existem causas alternativas (outras que não a droga) que poderiam ser causadoras da reação?	-1	+2	0
A reação reaparece quando um placebo é administrado?	-1	+1	0
A droga foi detectada no sangue ou em outros fluidos biológicos em concentrações sabidamente tóxicas?	+1	0	0
A reação aumenta de intensidade com o aumento da dose ou torna-se menos severa com a redução da dose?	+1	0	0
O paciente tem história de reação semelhante para a mesma droga ou outra similar em alguma exposição prévia?	+1	0	0
A reação adversa foi confirmada por qualquer evidência objetiva?	+1	0	0

\*Somatória e probabilidade de RAM (relação causal): maior ou igual a 9 – definida; entre 5 e 8 – provável; entre 1 e 4 – possível; menor ou igual a 0 – duvidosa.

**ANEXO C – Algoritmo de Karch e Lasagna de 1977.**

Critérios	Respostas (Sim/Não)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Intervalo adequado entre o uso do medicamento e a reação	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
Reação conhecida	--	não	não	sim	sim	sim	sim	sim	sim	sim
A reação pode ser explicada pelo quadro clínico ou por outro fármaco	---	não	sim	sim	sim	não	não	não	não	não
Suspendeu-se a medicação	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim	sim
Melhorou ao suspender a medicação	---	---	---	---	---	---	não	sim	sim	sim
Houve reexposição	---	---	---	---	---	---	---	Não	sim	sim
Reaparecimento após reexposição	--	---	---	sim	não	---	---	---	não	sim
DEFINIDA										x
PROVÁVEL				x		x		x		
POSSÍVEL					x				x	
CONDICIONAL		x								
NÃO RELACIONADA	x		x				x			

