

# PERFIL E ADEQUAÇÃO DO USO DE ANTIBACTERIANOS EM CRIANÇAS INTERNADAS EM HOSPITAL GERAL NO SUL DO BRASIL

Profile and appropriate use of antibiotics among children in a general hospital in Southern Brazil

Fernanda EmyInumaru<sup>a</sup> , André Souza e Silva<sup>b</sup> ,  
Alessandra de Sá Soares<sup>a</sup> , Fabiana Schuelter-Trevisol<sup>a,\*</sup> 

## RESUMO

**Objetivo:** Verificar o perfil e a adequabilidade do uso de antibacterianos em crianças hospitalizadas.

**Métodos:** Estudo transversal. Foi feita a análise de todas as crianças que utilizaram antibacterianos durante a internação de janeiro a dezembro de 2015, em um hospital filantrópico de direito privado de grande porte no sul do Brasil. As informações foram obtidas por revisão dos prontuários e incluíram dados demográficos (idade, sexo, raça e peso corporal) e clínicos (motivo da internação, uso de antibacterianos e desfecho clínico). Utilizou-se estatística descritiva.

**Resultados:** Dos 318 pacientes incluídos, 61,3% eram do sexo masculino. A faixa etária variou de 2 a 11 anos (média: 5,8±2,9 anos de idade). A prevalência do uso de antibacterianos foi de 24,4% considerando o total de 1.346 crianças que foram hospitalizadas. O tempo de internação apresentou mediana de quatro dias. O principal motivo de internação foi clínico e o antibacteriano mais prescrito foi a cefazolina, sendo a via intravenosa predominante. Em relação ao uso de antibacterianos, 62,2% apresentaram prescrições de antibacterianos consideradas adequadas. A subdosagem e a superdosagem tiveram, respectivamente, os valores de 11,7 e 14,6% dos pacientes incluídos. Quanto aos intervalos de administração, 8% foram caracterizados com intervalos longos e 3,5%, curtos.

**Conclusões:** Apesar de a prevalência encontrada do uso de antibacterianos nas crianças hospitalizadas não ser tão elevada, parte considerável da amostra apresentou inadequabilidade quanto ao uso desse tipo de medicamento, se considerados a dose e o intervalo de utilização. Esses dados são motivo de preocupação para o desenvolvimento de resistência bacteriana e ocorrência de reações adversas.

**Palavras-chave:** Antibacterianos; Criança; Hospitalização; Erros de Medicação.

## ABSTRACT

**Objective:** To examine the profile and appropriate use of antibiotics among hospitalized children.

**Methods:** A cross-sectional study was conducted with children who had taken antibiotics during hospitalization in a private philanthropic hospital in Southern Brazil, from January to December 2015. The data were obtained by reviewing medical records, encompassing demographic data (age, gender, ethnicity, and body weight) and clinical data (causes of hospitalization, use of antibiotics, and clinical outcome). Descriptive statistics was used to present the data.

**Results:** Of the 318 participants included in the study, 61.3% were male patients. The age range varied between 2 and 11 years, with mean age of 5.8±2.9 years. The prevalence of antibiotics was 24.4% out of the 1,346 hospitalized children. Median hospital stay was four days. The main cause of hospitalization was clinical instability, and the most commonly prescribed antibiotics was Cefazolin, mostly administered intravenously. Regarding the administration of antibiotics, 62.2% were adequately prescribed, even though underdose was 11.7%, and overdose was 14.6% in the studied patients. Antibiotic administration intervals were characterized as long in 8% of cases, and short in 3.5% of cases.

**Conclusions:** Although the prevalence of antibiotics among hospitalized children was not that high, a considerable part of the sample presented inadequacy regarding the dosage and range of use. These data raise concerns about bacterial resistance and adverse reactions.

**Keywords:** Antibiotics; Child; Hospitalization; Medications errors.

\*Autor correspondente. E-mail: [fastrevisol@gmail.com](mailto:fastrevisol@gmail.com) (F. Schuelter-Trevisol).

<sup>a</sup>Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça, SC, Brasil.

<sup>b</sup>Hospital Nossa Senhora da Conceição, Porto Alegre, RS, Brasil.

Recebido em 03 de agosto de 2017; aprovado em 05 de novembro de 2017; disponível on-line em 10 de julho de 2018.

## INTRODUÇÃO

A utilização de antibacterianos por pacientes hospitalizados no setor de pediatria revela a importância no tratamento de agravos e doenças de origem infecciosa.<sup>1</sup> Dois a três episódios infecciosos ao ano poderão se manifestar na primeira infância.<sup>1</sup> Uma revisão sistemática mostrou que os antibacterianos representam a classe terapêutica mais prescrita na faixa etária pediátrica.<sup>2</sup> As crianças utilizam duas vezes mais antimicrobianos que os adultos, sendo relevante a quantidade de prescrição desse tipo de medicamento para a faixa etária inferior a cinco anos de idade.<sup>3</sup> Para pacientes pediátricos é fundamental o conhecimento sobre os fatores que podem atuar na resposta aos medicamentos, como a toxicidade dos fármacos, a idade do paciente, a presença de disfunção renal e/ou hepática e possíveis interações medicamentosas. Esses fatores influenciam as alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas decorrentes do desenvolvimento fisiológico nessa faixa etária.<sup>4</sup>

O organismo da criança metaboliza os medicamentos de maneira diferente ao dos adultos, uma vez que crianças possuem particularidades relevantes, com diferenças em relação à composição corporal e à presença de especificidades bioquímico-fisiológicas que podem interferir nos processos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de medicamentos.<sup>4</sup> Por isso, durante a prescrição de um medicamento, é necessário levar em consideração as diferenças fisiológicas da faixa etária pediátrica.<sup>3,4</sup> Atualmente, não existe política de controle sobre registro e prescrição de medicamentos dispensados para a pediatria e preconiza-se o mínimo possível de prescrição medicamentosa em crianças hospitalizadas.<sup>5</sup> Para a faixa etária pediátrica, são raros os testes clínicos durante o processo de desenvolvimento de um novo medicamento, uma vez que devem ser respeitados parâmetros éticos, legais e econômicos. Logo, os efeitos que esses medicamentos possam causar nas crianças só serão verificados após seu emprego na prática clínica, após o registro farmacêutico do produto.<sup>5</sup>

Em 2017, o Ministério da Saúde publicou um documento sobre Assistência Farmacêutica em Pediatria que recomenda diversas ações para o uso racional de medicamentos na infância. O documento enfoca a necessidade de estudos clínicos e epidemiológicos envolvendo crianças, que garantam a eficácia, a segurança e a efetividade do tratamento medicamentoso para essa população. Além disso, aponta a necessidade de desenvolvimento de produtos para crianças, com vistas a solucionar as doenças negligenciadas, e, ainda, aumentar a comodidade e a adesão à farmacoterapia. Sugere, ainda, a inclusão de medicamentos pediátricos na Relação dos Medicamentos Essenciais (RENAME) e a necessidade de processo regulatório específico em pediatria.<sup>5</sup>

Nesse contexto, o objetivo deste trabalho foi verificar o perfil e a adequabilidade do uso de antibacterianos entre crianças internadas em diferentes setores de um hospital no sul do Brasil durante o ano de 2015.

## MÉTODO

Foi realizado um estudo epidemiológico com delineamento transversal, em que foi analisado o uso de antibacterianos entre crianças internadas em um hospital de grande porte no sul do Brasil, durante o período de janeiro a dezembro de 2015. O referido hospital é uma instituição filantrópica de direito privado, sendo que cerca de 80% dos atendimentos são realizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O hospital é o maior em número de leitos no estado de Santa Catarina, totalizando 410.

Foram incluídas no estudo todas as crianças de 2 a 11 anos hospitalizadas no referido serviço que fizeram uso de antibioticoterapia no período estudado. A amostra estava internada nos setores de Pediatria e Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Foram excluídas crianças menores de dois anos, considerando que havia neonatos prematuros e portadores de malformações congênitas que estavam hospitalizados desde o nascimento. As variáveis de interesse utilizadas foram sexo, idade, etnia, cidade de residência, diagnóstico médico (Código Internacional de Doenças – CID-10) de internação e alta. Foi utilizado o CID de internação e alta, pois, durante a hospitalização, o diagnóstico poderia ser modificado após a realização de exames confirmatórios. As variáveis relacionadas ao tratamento utilizadas foram: antibacteriano prescrito, via de administração, dose e intervalo de tratamento.

Para a apresentação dos dados, os CIDs foram agrupados em clínicos e cirúrgicos. Foram considerados cirúrgicos os pacientes que realizaram, a qualquer momento, procedimento cirúrgico e, por vezes, uso de antibioticoprofilaxia.

A adequabilidade da dose foi avaliada nos pacientes em que o peso corporal estava disponível no prontuário para o cálculo da dose correta. A adequabilidade foi classificada em: dose adequada, que considerou a dose de acordo com o peso da criança; e dose inadequada, subdividida em subdosagem e superdosagem, além de intervalos longos (aumento do tempo entre as doses) e curtos (diminuição do tempo de administração entre as doses). Para essa definição, utilizaram-se as instruções farmacoterapêuticas dos antibacterianos contidas nos parâmetros estabelecidos no *Drug Information Handbook Internacional* para o uso clínico.<sup>6</sup> Para a avaliação da adequabilidade dos casos de antibioticoprofilaxia cirúrgica, utilizou-se os protocolos recomendados pela Comissão de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH) do referido hospital.

A partir do rastreio quanto à prescrição de antibacterianos, feito pelo setor de Tecnologia da Informação, as informações foram obtidas por revisão do prontuário dos pacientes, via sistema Tasy®, programa utilizado para registro eletrônico dos prontuários. Os dados coletados foram digitados no Microsoft Office Excel 2007 (Microsoft Corporation) e as análises estatísticas realizadas no *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) v.21.0 (IBM, Armonk, New York, USA). As variáveis quantitativas foram

descritas como medidas de tendência central e dispersão, e as variáveis qualitativas descritas em números absolutos e proporções.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Sul de Santa Catarina (CEP-Unisul), CAAE 55657416.9.0000.5369, número do parecer 1.527.036, em 3 de maio de 2016.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo foram selecionados 329 participantes, com base no relatório do hospital. Entretanto, foram excluídos 11 prontuários por não apresentarem as variáveis de interesse ao estudo, resultando em perda de 3%. Portanto, a amostra final foi constituída por 318 participantes. A prevalência do uso de antibacterianos foi de 24,4%, considerando o total de 1.346 crianças hospitalizadas no ano de 2015. A faixa etária dos participantes variou entre 2 e 11 anos, com média de  $5,8 \pm 2,9$  anos de idade. O tempo de internação apresentou mediana de 4 dias, variando de 0 a 60 dias de hospitalização. A Tabela 1 apresenta os dados sociodemográficos e clínicos dos participantes do estudo.

Quanto ao motivo da internação, definidos pelo CID, entre os diagnósticos clínicos, em primeiro lugar destacaram-se as doenças do aparelho respiratório, sendo a pneumonia bacteriana e a amigdalite aguda as doenças mais comuns; seguidas por doenças do aparelho geniturinário, como pielonefrite nãoobstrutiva crônica associada a refluxo e outros transtornos do trato urinário; e em terceiro lugar, as doenças da pele e do tecido subcutâneo representadas por celulite e abscesso cutâneo. Em relação aos diagnósticos cirúrgicos, em primeiro lugar estavam as cirurgias gastroenterológicas, representadas pelas apendicectomias, em sua maioria; seguidas por cirurgias ortopédicas, sendo a correção de fratura de fêmur a mais frequente; e em terceiro lugar, as cirurgias geniturinárias, principalmente as hipospádias e postectomias.

A Figura 1 representa os antibacterianos prescritos para uso sistêmico. Além dos 502 de uso sistêmico, 156 foram antibacterianos tópicos, totalizando 658 prescrições desse tipo de medicamento. Considerando esse total, com relação à via de administração, 416 (63,3%) foram administrados por via venosa, 156 (23,6%) por uso tópico, 76 (11,6%) por via oral e 10 (1,5%) por via intramuscular. Os antibacterianos de uso tópico utilizados foram: cloranfenicol, sulfato de neomicina e bacitracina, e sulfadiazina de prata 1%.

A Tabela 2 apresenta a adequabilidade do uso de antibacterianos. Com relação a essa adequabilidade, nas 179 crianças em que foi possível calcular a relação entre a dose e o intervalo prescritos de acordo com o peso, 4 pacientes, além da subdosagem, estavam com os intervalos curtos, e 14 pacientes em subdosagem possuíam intervalos longos associados. Além disso, houve

dois casos de superdosagem aliados a intervalos curtos e quatro superdosagens associadas a intervalos longos. Houve maior inadequação no uso de antibacterianos entre os pacientes cirúrgicos quando comparados aos casos clínicos ( $p=0,014$ ).

## DISCUSSÃO

Este estudo evidenciou que mais da metade das prescrições de antibacterianos estava adequada de acordo com a literatura utilizada como referência.<sup>6</sup> A adequabilidade do uso de

**Tabela 1** Perfil dos dados sociodemográficos e clínicos das crianças hospitalizadas em uso de antibacterianos em 2015 (n=318).

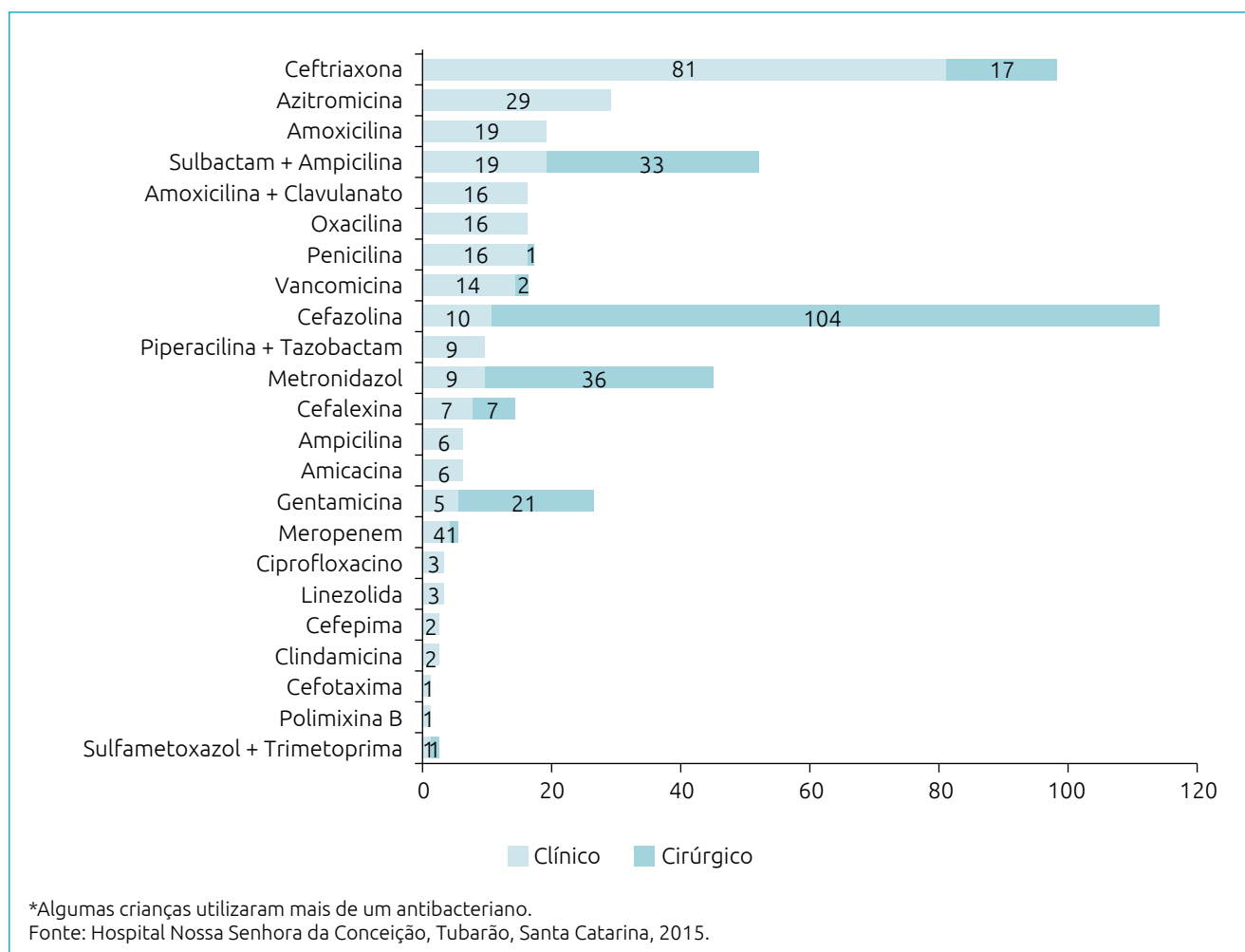
	n	%
Idade (anos)		
2–5	162	50,9
6–9	114	35,9
10–11	42	13,2
Sexo		
Feminino	123	38,7
Masculino	195	61,3
Etnia		
Caucasiano	287	90,3
Não caucasiano	23	7,2
Sem informação	8	2,5
Cidade de residência		
Tubarão	168	52,9
Outras cidades de Santa Catarina	149	46,8
Outros estados	1	0,3
Motivo de internação		
Clínico	184	57,9
Cirúrgico	134	42,1
Tempo de internação (dias)		
0–1	60	18,9
2–4	126	39,6
5–7	61	19,2
8–15	49	15,4
>15	22	6,9
Desfecho		
Óbito	2	0,6
Alta	309	97,2
Transferência	7	2,2

Fonte: Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, Santa Catarina, 2015.

antibacterianos é fundamental para garantir a resolubilidade da infecção, evitando resistência bacteriana e reações adversas a medicamentos.<sup>7</sup> Ao iniciar o tratamento farmacológico de um quadro infeccioso, a escolha do tipo de antibacteriano a ser prescrito (relacionado à sua eficácia e segurança), a via de administração e a duração do tratamento (relacionadas à comodidade da utilização de medicamento) podem ser responsáveis

pelo sucesso terapêutico, baseado nos preceitos do uso racional de medicamentos.<sup>7</sup>

A prevalência do uso de antibacterianos no período do estudo foi de 24,4%, semelhante ao resultado encontrado por Tonello et al. — 25,7%.<sup>8</sup> Assim como o presente estudo, esses autores avaliaram a utilização de medicamentos entre crianças de até 11 anos em uma unidade pediátrica de um hospital privado



**Figura 1** Frequência dos antibacterianos utilizados nas crianças hospitalizadas em 2015 (n=502).

**Tabela 2** Adequabilidade do uso de antibacterianos prescritos em crianças hospitalizadas em 2015.

Adequabilidade do antibacteriano*	Uso clínico (n=253)	Uso cirúrgico (n=62)	Total
Adequado	160 (63,2%)	36 (58,1%)	196
Subdosagem	26 (10,3%)	11 (17,7%)	37
Superdosagem	42 (16,6%)	4 (6,5%)	46
Intervalos curtos	9 (3,6%)	2 (3,2%)	11
Intervalos longos	16 (6,3%)	9 (14,5%)	25

\*A adequabilidade foi feita entre os casos em que havia descrição da posologia do antibacteriano e do peso da criança para cálculo da dose. Os valores estão expressos em n (%).

Fonte: Hospital Nossa Senhora da Conceição, Tubarão, Santa Catarina, 2015.

no sul do Brasil. Todavia, Zavala-González e Sánchez-Santana avaliaram a qualidade de prescrição de antibacterianos em um serviço de pediatria de um hospital no México e encontraram prevalência de uso de 80,3% entre 152 crianças de 0 a 14 anos, dado muito superior ao constatado no presente estudo.<sup>9</sup>

Na amostra estudada, 38,4% dos pacientes em uso de antibacterianos apresentaram inadequabilidade quanto à posologia prescrita, percentual inferior ao encontrado por outros estudos, e ela foi mais frequente entre pacientes cirúrgicos. No estudo de Zavala-González e Sánchez-Santana, 93% das prescrições de antibacterianos estavam inadequadas;<sup>9</sup> já no estudo de Nicolini et al. metade das prescrições antibacterianas eram inadequadas.<sup>10</sup> A inadequabilidade pode ocorrer por não existirem políticas específicas para a faixa etária pediátrica em relação à prescrição de antibacterianos.<sup>11</sup> Ressalta-se que, no hospital onde o presente estudo foi desenvolvido, o uso de antimicrobianos segue os protocolos e as recomendações desenvolvidos pela CCIH para uso de antimicrobianos em pediatria. Apesar disso, observa-se, nos protocolos do referido serviço, que não há uma programação de descalonamento, item relevante para a prevenção de reações indesejáveis no paciente pediátrico e para a redução de custos. O descalonamento antibiótico é definido como estreitamento do espectro antimicrobiano orientado pela suscetibilidade do patógeno, diminuindo as possibilidades de gerar resistência bacteriana. Assim que possível, deve-se limitar o espectro antibiótico, levando em conta a condição clínica do paciente, os patógenos identificados nos resultados das culturas e o perfil de sensibilidade demonstrado pelo antibiograma, bem como, quando não houver evidência de infecção bacteriana, suspender o antibiótico.<sup>12</sup> A dificuldade dessa programação no local em estudo se deve à ocorrência de diagnóstico clínico na maioria das infecções pediátricas.

Entre as inadequações encontradas neste estudo, a maior prevalência foi a de superdosagem (14,6%). Pereira e Bezerra também encontraram esse resultado, mas com frequência mais elevada (53,9%).<sup>13</sup> A superdosagem de antimicrobianos em crianças pode causar toxicidade e aumento da mortalidade.<sup>14</sup> Além disso, a escassez de medicamentos adequados em pediatria faz com que haja necessidade do fracionamento da dose a fim de se adequar à faixa pediátrica, podendo comprometer o uso seguro do fármaco. Estudo de Gonçalves et al., que analisou a utilização de antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais, constatou que quanto menor a faixa etária pediátrica maior é a inadequação do medicamento, necessitando de adequação da dose.<sup>15</sup> Os pacientes pediátricos hospitalizados apresentam um risco maior de efeitos adversos relacionados a erros na medicação, uma vez que essa população está sujeita a erros de dosagem e/ou seleção incorreta da classe terapêutica a ser prescrita.<sup>16</sup> Segundo Giroto e Silva, o

uso inadequado de antibacterianos pode aumentar os custos com a hospitalização, pelo maior tempo de internação, pela não resolução da situação clínica ou pela intercorrência de eventos adversos, como intoxicação ou reações de hipersensibilidade.<sup>17</sup>

O presente estudo verificou que em 11,7% dos casos o antibacteriano foi administrado em subdosagem. Tonello et al. constataram subdosagens nos antibacterianos ampicilina, gentamicina e penicilina.<sup>8</sup> O uso de piperaciclina + tazobactam entre lactentes apresentou maior frequência de subdosagem no estudo de Giroto e Silva.<sup>18</sup> A administração de doses inferiores às recomendadas pode culminar em falha terapêutica e ainda contribuir para o surgimento de resistência bacteriana, uma vez que há diminuição da concentração plasmática eficaz do antibacteriano.<sup>11</sup> A resistência bacteriana relaciona-se, portanto, ao tratamento terapêutico inadequado, seja por subdosagens, tempo de uso prolongado ou seleção de antibacteriano não eficaz ao agente etiológico da infecção.<sup>19</sup> Outros fatores têm beneficiado o aumento da resistência bacteriana; entre eles destaca-se o uso inadequado e em larga escala de antibacterianos, especialmente em infecções comunitárias, somado à falta de medidas profiláticas, à deficiência imunológica e ao atraso no diagnóstico definitivo.<sup>20</sup>

Outro fator analisado neste estudo foi que 11,5% das prescrições continham erros em relação ao intervalo da dose, o que representa um risco devido à meia vida do medicamento. A administração de intervalos inadequados de antibacterianos também pode induzir à falha terapêutica e à resistência bacteriana.<sup>21</sup> Em relação ao estudo de Paganotti et al., foi visto que todos os antibacterianos prescritos em relação aos intervalos posológicos estavam de acordo com a literatura.<sup>22</sup> Isso pode ter ocorrido devido a um controle e uma fiscalização mais rígidos da dispensação de antibacterianos pelos protocolos estabelecidos.

Durante o estudo, a cefazolina representou o antibacteriano mais frequentemente utilizado. Uma das razões para esse resultado é o uso desse medicamento para fins de profilaxia cirúrgica, em conformidade com as recomendações da CCIH do serviço estudado, considerando que 42,1% dos pacientes foram hospitalizados por motivos cirúrgicos. Este achado é concordante com o estudo de Ferreira et al., que encontrou a cefazolina como o antibacteriano mais prescrito em ambiente hospitalar.<sup>23</sup> Em segundo lugar, dentre os antibacterianos mais prescritos, está a ceftriaxona, similar ao que foi encontrado por Ralph et al.<sup>24</sup> Esse resultado é explicado pelo amplo espectro de ação desse antibacteriano, por ser uma cefalosporina de terceira geração, que consegue atingir bactérias gram-negativas e transpor a barreira hematoencefálica, com indicação de uso entre pacientes hospitalizados.<sup>24</sup> Neste estudo, houve apenas um paciente que fez uso de polimixina B, antibacteriano utilizado para infecções por bactérias gram-negativas que adquiriram resistência a outras drogas. No entanto, por seus possíveis

efeitos nefrotóxicos e neurotóxicos, deve ser usado com monitorização, especialmente em crianças.<sup>25</sup>

Neste estudo foi constatado que a via venosa teve maior frequência como via de administração. Em outros estudos também foi verificada a preferência da via parenteral.<sup>11,26,27</sup> Tendo em vista que um dos fatores para determinar a via de administração do antibacteriano é a gravidade da infecção, esse mesmo resultado pode decorrer do fato de os estudos envolverem crianças tratadas em ambiente hospitalar para infecções mais graves ou para antibioprofilaxia cirúrgica. Daí a indicação da via endovenosa.<sup>27</sup>

Em relação às limitações do estudo, as prescrições dos antibacterianos foram baseadas na clínica do paciente, uma vez que nem sempre foram encontrados critérios laboratoriais ou cultura bacteriana com isolamento do patógeno e respectivo teste de sensibilidade aos antimicrobianos para se avaliar a adequabilidade quanto à indicação da prescrição. Tampouco foram analisados marcadores biológicos, como a procalcitonina, para avaliar a resolubilidade da infecção. Não foi possível calcular a adequabilidade da dose para todos os pacientes da amostra estudada, uma vez que não havia registros de peso corporal em todos os prontuários das crianças incluídas no estudo. Isso pode ter

ocorrido devido à falha no repasse de informações dos dados do paciente do prontuário físico para o eletrônico ou até mesmo à não avaliação deste quesito. A ausência dessa informação pode comprometer a segurança do paciente, uma vez que a possibilidade de inadequabilidade da dose é maior. Por se tratar de estudo transversal, os dados foram avaliados em um momento específico, sem o acompanhamento do tempo de tratamento.

Com base nos dados do presente estudo, foi possível concluir que, apesar de a prevalência de uso de antibacterianos nas crianças hospitalizadas não ser tão elevada, parte considerável da amostra apresentou inadequabilidade quanto ao uso dessa classe de medicamentos, considerando a dose e o intervalo de utilização dessa classe de medicamentos. Esses dados são motivo de preocupação para o desenvolvimento de resistência bacteriana e para a ocorrência de reações adversas nessa população.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

## REFERÊNCIAS

1. Coon ER, Young PC, Quinonez RA, Morgan DJ, Dhruva SS, Schroeder AR. Update on pediatric overuse. *Pediatrics*. 2017;139.
2. Santos DB, Batista LA, Lima LD, Coelho HL. Systematic review of descriptive studies on the use of medicaments in hospitalized children. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*. 2011;2:26-30.
3. Al-Metwali B, Mulla H. Personalised dosing of medicines for children. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69:514-24.
4. Brussee JM, Calvier EA, Krekels EH, Vålitalo PA, Tibboel D, Allegaert K, et al. Children in clinical trials: towards evidence-based pediatric pharmacotherapy using pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:1235-44.
5. Brazil - Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Assistência farmacêutica em Pediatria no Brasil. Recomendações e estratégias para ampliação da oferta, do acesso e do uso racional de medicamentos em crianças. [homepage on the Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2017. [cited 2017 December 14]. Available from: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia\\_farmacutica\\_pediatria\\_brasil\\_recomendacoes.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmacutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf)
6. Lacy CF, Armstrong LL, Golgman MP, Lance LL, editors. Medicamentos Lex-comp Manole: uma fonte abrangente para médicos e profissionais da saúde. Bauer: Manole; 2009.
7. World Health Organization. The evolving threat of antimicrobial resistance: options for action. [homepage on the Internet]. Geneva: WHO; 2012. [cited 2017 November 18]. Available from: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44812/1/9789241503181_eng.pdf)
8. Ryan R, Hill S. Making rational choices about how best support consumers' use of medicine: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf*. 2016;7:159-64.
9. Tonello P, Andriguetti LH, Perassolo MS, Ziulkoski AL. Assessment of medication used in a private hospital pediatric unit in south Brazil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2013;34:101-8.
10. Zavala-González MA, Sánchez-Santana R. Antibiotics prescription quality in pediatric service of General Hospital from Cardenas, Tabasco, Mexico, 2010. *Rev Mex Cienc Farm*. 2014;45:37-42.
11. Nicolini P, Nascimento JW, Greco KV, Menezes FG. Factors related to prescriptions of antibiotics in a public pharmacy in the Western region of the city of São Paulo. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13:689-96.
12. Furini AA, Lima AL, Atique TS. Prescriptions indicators' analysis in children from 0 to 12 years old in São José do Rio Preto. *Rev Bras Farm*. 2009;90:175-9.
13. Oliveira AC, Paula AO. Discontinuation of antimicrobials and costs of treating patients with infection. *Acta Paul EnFerm*. 2012;25:68-74.
14. Pereira MC, Bezerra SS. Off-label prescribing of antibiotics for children in a university hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo*. 2011;2:27-30.
15. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:229-35.
16. Gonçalves AC, Caixeta CM, Reis AM. Analysis of the use of systemic antimicrobial drugs in children and teenagers in two teaching hospital. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2009;30:177-82.

17. Bailey AM, Stephan M, Weant KA, Justice SB. Dosing of appropriate antibiotics and time to administration of first doses in the pediatric emergency department. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2015;20:309-15.
18. Giroto E, Silva PV. Drug prescription in a city of the north of Paraná. *Rev Bras Epidemiol.* 2006;9:226-34.
19. Xavier MM. Perfil de segurança das prescrições de antibióticos de uso restrito numa Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica [master's thesis]. Paço das Escolas (Portugal): Universidade de Coimbra; 2015.
20. Oliveira NF. Uso indiscriminado de antibióticos nos serviços de atenção básica: revisão bibliográfica [undergraduate's thesis]. Ipatinga (MG): UFMG; 2010.
21. Guimarães DL, Momesso LS, Pupo MT. Antibiotics: therapeutic importance and perspectives for the discovery and development of new agents. *Quim Nova.* 2010;33:667-79.
22. Mota LM, Vilar FC, Dias LB, Nunes TF, Moriguti JC. Rational use of antimicrobials. *Medicina (Ribeirão Preto).* 2010;43:164-72.
23. Paganotti AM, Reis RA, Crozatti MT, Silva AT, Fegadolli C. Prescrição de antibióticos a crianças atendidas no inverno em Unidade de Saúde de município paulista. *Rev Ciênc Farm Basica Apl.* 2013;34:441-7.
24. Ferreira VM, Moreira ED, Gonzaga LM, Batista TB, Gonzaga LM, Oliveira MV. Profile of dispensation of antibiotics in outpatient and hospital environments in Montes Claros, MG. *Revista Unimontes Científica.* 2016;18:55-63.
25. Ralph AC, Carvalho AL, Vasconcellos MC, Chagas SO, Simplicio FG. Pharmacoeconomic aspects and clinical implications of antimicrobial use in a pediatric health care unit. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde São Paulo.* 2014;5:56-62.
26. Mendes CA, Burdmann EA. Polymyxins – a review focusing on their nephrotoxicity. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;55:752-9.
27. Fahimzad A, Eydian Z, Karimi A, Shiva F, Sayyahfar S, Kahbazi M, et al. Surveillance of antibiotic consumption point prevalence survey 2014: antimicrobial prescribing in pediatrics wards of 16 Iranian hospitals. *Arch Iran Med.* 2016;19:204-9.
28. Sharma M, Damlin A, Pathak A, Lundborg CS. Antibiotic prescribing among pediatric inpatients with potential infections in two private sector hospitals in central India. *Plos One.* 2015;10:e0142317.