

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Prescrição de antimicrobianos para doenças agudas do trato respiratório  
superior na pediatria: análise das fontes de informação disponíveis

Laila Oliveira de Souza

Porto Alegre, 2018



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Prescrição de antimicrobianos para doenças agudas do trato respiratório superior na pediatria: análise das fontes de informação disponíveis

Dissertação apresentada  
por **Laila Oliveira de Souza**  
para obtenção do GRAU DE  
MESTRE em Assistência  
Farmacêutica

Orientadora: Profa. Dr. Isabela Heineck

Porto Alegre, 2018

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 05.04.2018, pela Banca Examinadora constituída por:

**Prof. Dr. Clécio Homrich da Silva**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Tatiane da Silva Dal Pizzol**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

**Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Elisângela da Costa Lima**

Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)

#### CIP - Catalogação na Publicação

de Souza, Laila Oliveira  
Prescrição de antimicrobianos para doenças agudas do trato respiratório superior na pediatria: análise das fontes de informação disponíveis / Laila Oliveira de Souza. -- 2018.  
99 f.  
Orientadora: Isabela Heineck.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Fontes de informação. 2. Pediatria. 3. Infecções do trato respiratório superior. 4. Posologia. 5. Antibióticos. I. Heineck, Isabela, orient. II. Título.

## Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia e ao PPGASFAR que me possibilitou o desenvolvimento deste trabalho, proporcionando todo apoio técnico necessário.

À Professora Dr. Isabela Heineck pela oportunidade, pelos ensinamentos, pela incontestável orientação com toda calma e tranquilidade sempre pronta para atender aos meus questionamentos e pela amizade e boas conversas.

Às minhas amigas da graduação Bruna, Camila, Elisa, Priscila e Vanessa pela amizade e que mesmo de longe sempre me incentivaram, apoiaram e torceram por mim.

À minha amiga, Priscila Portal, que sempre está ao meu lado, pronta para me escutar e me dar uma palavra de conforto, pelas risadas e pelo carinho.

Aos meus pais, Cezar e Eloá, pelo amor incondicional, pela base, pelo carinho, pelas palavras de incentivo e força, sempre torcendo por mim.

À minha irmã Marcela, minha companheira de todos os dias, meu espelho, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos da minha vida me apoiando, fazendo eu ver o lado bom das coisas e sempre me incentivando a crescer.

Ao meu namorado Bruno pelo companheirismo, incentivo e compreensão, sempre com palavras carinhosas.



## Resumo

Prescrição de antimicrobianos para doenças agudas do trato respiratório superior na pediatria: análise das fontes de informação disponíveis

A dificuldade de realização de estudos clínicos com a população pediátrica favorece a prescrição *off-label* de medicamentos. Paralelamente, existe uma grande diversidade de fontes de informações sobre medicamentos disponíveis para consulta e diferentes formas de expressar doses para a pediatria, podendo resultar em padrões variados no uso de medicamentos. Este estudo avaliou a concordância de fontes de informação, em nível nacional e internacional, que orientam a prescrição pediátrica de antimicrobianos para faringotonsilite, otite média aguda (OMA) e rinosinusite, em relação ao fármaco de escolha, à posologia e aos tipos de referências utilizadas para sua elaboração. Foram selecionados documentos de entidades brasileiras e estrangeiras e as bulas dos medicamentos neles mencionados, totalizando 23 documentos diferentes para as três doenças avaliadas. A classe das penicilinas foi prevalente como terapia de primeira escolha nas três doenças estudadas, contudo houve grande variação nas doses indicadas e no modo como elas são expressas. A idade mínima para uso foi informada em 51,2% das fontes, sendo menos recorrente nas fontes nacionais. A duração do tratamento esteve presente em 66,7% dos fármacos indicados nas fontes. De forma geral, as fontes analisadas para as três doenças avaliadas citam principalmente referências classificadas como artigos de revisão e estudos experimentais, seguidos dos formulários e listas oficiais e consensos, diretrizes e manuais para embasar seus dados. Os resultados encontrados neste estudo reforçam a necessidade de estimular a realização de ensaios clínicos e/ ou estudos de farmacometria para a definição de doses de antimicrobianos para a pediatria, assim como, a harmonização das informações disponibilizadas para orientar a prescrição.

Palavras-chave: Fontes de informação; Pediatria; Infecções do trato respiratório superior; Posologia; Antibióticos.

## Abstract

Prescription of antimicrobials for acute upper respiratory tract diseases in pediatrics: analysis of available sources of information

The difficulty of conducting clinical studies with the pediatric population favors off-label prescribing. At the same time, there is easy access to a great diversity of sources of information about drugs and different ways of expressing pediatric doses. These factors have impact on drug prescription and may result in varying standards in the use of medications. The present study assessed, at national and international levels, the agreement of information sources that guide pediatric prescription of antimicrobials for pharyngotonsillitis, acute otitis media (AOM) and rhinosinusitis, in relation to the drug of choice, dosage and types of references used in its preparation. Documents from Brazilian and international entities and the package inserts of the medications mentioned in these documents were selected. To three diseases, was analyzed 23 different documents. The penicillin class was prevalent as first-line therapy in the three diseases investigated. However, there was great variation in the doses indicated and in the way they are expressed. The minimum age for use was reported in only 51,2% of the sources, being less recurrent in the national sources. Duration of treatment was present in 66,7% of the drugs indicated in the sources. In general, the sources analyzed for the three disorders investigated most often cite references classified as review articles and experimental studies, followed by formularies and official lists and consensus, guidelines and manuals to support their data. The results obtained reinforce the need to encourage clinical trials and/or pharmacometrics studies for establishing dosing recommendations of antimicrobials for pediatric patients, as well as to harmonize the information provided to guide prescriptions.

Key words: Guidelines; Pediatrics; Posology; Respiratory Tract Infection



## Lista de quadros e tabelas

Quadro 1- Documentos analisados para cada doença estudada.....	28
<i>Quadro 2-Comparação em relação aos itens de prescrição entre os documentos nacionais e estrangeiros analisados para faringotonsilite .....</i>	<i>38</i>
Quadro 3-Comparação em relação aos itens de prescrição entre os documentos nacionais e estrangeiros analisados para otite média aguda.....	42
Quadro 4-Comparação em relação aos itens de prescrição entre os documentos nacionais e estrangeiros analisados para rinossinusite .....	45

## Lista de gráficos

<i>Gráfico 1- Dose diária da penicilina V x peso do paciente para faringotonsilite em cada documento analisado</i> .....	32
Gráfico 2-Dose diária da penicilina benzatina x peso do paciente para cada documento .....	33
Gráfico 3-Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para Faringotonsilite .....	34
Gráfico 4-Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para otite média aguda .....	35
Gráfico 5-Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para rinosinusite.....	36

## Lista de Abreviaturas e siglas

- AAP:** American Academic of Pediatrics
- ABORL:** Associação Brasileira de Otorrinolaringologia
- AHA:** American Heart Association
- AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality
- Amox+Clav:** Associação de Amoxicilina + Clavulanato De Potássio
- Amoxi:** Amoxicilina
- Azitro:** Azitromicina
- BNFC:** British National Formulary for Children
- CDC:** Centers Diseases Contro and Prevention
- Cefadrox:** Cefadroxila
- Cefalex:** Cefalexina
- CID:** Classificação Internacional de Doença
- Claritro:** Claritromicina
- Clinda:** Clindamicina
- DBFR:** Diretriz Brasileira de Febre Reumática
- DBR:** Diretriz Brasileira de Rinosinusite
- DE:** Dose Específica
- DG:** Dose Geral
- EPOS:** European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps
- Eritro:** Eritromicina
- EUA:** Estados Unidos da América
- FDA:** Food and Drugs Administration
- FTN:** Formulário Terapêutico Nacional
- GAS:** Guideline Americano de Sinusite
- GIVAS:** Guideline de Infecções das Vias Aéreas Superiores
- HHS:** Department of Health & Human Services
- IATR:** Infecções Agudas do Trato Respiratório
- IDSA/AAFP:** Infectious Diseases Society of America/ American Academic of Family Physician
- IM:** Intramuscular

**IV:** Intravenoso

**MS:** Ministério da Saúde

**OMA:** Otite Média Aguda

**Pedi:** Pediátrico

**PENTA:** Pediatric European Network for treatment of AIDS

**Pen Benz:** Penicilina Benzatina

**PK/PD:** Farmacocinética e Farmacodinâmica

**RDC:** Resolução de Diretoria Colegiada

**RU:** Reino Unido

**SBMF:** Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade

**SBMT:** Sociedade Brasileira de Medicina do Trabalho

**SBP:** Sociedade Brasileira de Pediatria

**SMX+TMP:** Associação de Sulfametoxazol + Trimetoprima

**SPSP:** Sociedade de Pediatria de São Paulo

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**UE:** União Europeia

**UI:** Unidades Internacionais

**VO:** Via oral

**WHO:** World Health Organization

**WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children

Sumário	
1. Introdução.....	13
2. Revisão Bibliográfica .....	15
2.1 <i>Medicamentos em pediatria</i> .....	15
2.2 <i>Principais infecções agudas que acometem crianças</i> .....	19
2.3 <i>Fontes de informação utilizadas por prescritores</i> .....	20
3. Objetivos.....	23
4. Metodologia .....	25
5. Resultados.....	31
5.1 <i>Características Gerais</i> .....	31
5.2 <i>Faringotonsilite</i> .....	48
5.3 <i>Otite Média</i> .....	49
5.4 <i>Rinossinusite Bacteriana aguda</i> .....	51
5.5 <i>Fontes de informação</i> .....	53
6. Discussão .....	55
Referências bibliográficas .....	65
APÊNDICES .....	77
APÊNDICE A: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos nacionais avaliados para faringotonsilite .....	77
APÊNDICE B: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos estrangeiros avaliados para faringotonsilite.....	80
APÊNDICE C: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos nacionais avaliados para otite média aguda .....	83
APÊNDICE D: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos estrangeiros avaliados para otite média aguda .....	86
APÊNDICE E: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos nacionais avaliados para rinossinusite.....	89
APÊNDICE F: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos estrangeiros avaliados para rinossinusite .....	91
<i>APÊNDICE G: Análise das referências bibliográficas citadas nas fontes</i>	

*utilizadas neste trabalho* ..... 93

## 1. Introdução

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos princípios da que é feita para os adultos, baseando-se em estudos clínicos.<sup>1</sup> No entanto, as crianças constituem uma população única, com fisiologia e desenvolvimento distintos dos adultos. Aspectos farmacocinéticos em crianças têm muitas peculiaridades e influenciam a eficácia e segurança de alguns medicamentos. A simples extrapolação de doses de adultos, baseada apenas no peso corporal, superfície corporal e idade, comumente utilizada para estabelecer doses infantis, pode trazer graves consequências, pois os processos fisiológicos que influenciam as variáveis farmacocinéticas, modificam-se significativamente durante o primeiro ano de vida. Essa diferença se dá principalmente devido à falta de maturidade dos órgãos envolvidos nesses processos fisiológicos.<sup>2</sup> Esses dados reforçam que os ensaios clínicos em crianças são essenciais para o desenvolvimento de intervenções e para determinar o melhor tratamento disponível.<sup>3</sup> Entretanto, o cenário mundial é bem diferente do ideal; de todas as pesquisas realizadas no mundo, apenas 19% incluem crianças e esse percentual diminui para 8% quando se refere a pesquisas sobre o uso de medicamentos em crianças. O cenário brasileiro acompanha a estatística mundial com estimativas percentuais muito próximas desta.<sup>4</sup>

Os incidentes com medicamentos são os mais comumente relatados para crianças na prática clínica (17%), sendo 10% envolvendo pacientes com idade entre 0 e 4 anos. A administração da dose incorreta em relação à quantidade e à apresentação do medicamento são os tipos mais frequentemente descritos para crianças (23%) e neonatos (18%), considerando o total de incidentes ocorridos com medicamentos. Um dos principais fatores que contribuem para os erros de dosagem para crianças é a complexidade do cálculo requerido, com base na idade, peso e condição clínica do paciente pediátrico.<sup>5</sup>

Estudos europeus vêm mostrando que há variabilidade nas doses de antimicrobianos prescritas na prática clínica neonatal. Foram prescritas doses acima das recomendadas para penicilinas, cefotaxima e ceftazidima e abaixo da recomendada para vancomicina quando comparadas com fontes como BNFC (British National Formulary for Children) e *Neofax*®. Enquanto que para a

gentamicina foram encontradas ambas as condições, com diferença de dose de 25% para mais ou para menos em relação à recomendada.<sup>6</sup> Resultados semelhantes foram vistos no estudo de Lestner e colaboradores 2015, no qual menos da metade dos pacientes receberam doses de antifúngicos de acordo com o recomendado. Subdoses foram frequentemente prescritas para medicamentos como fluconazol (63%) e anfotericina B (42%).<sup>7</sup>

As fontes de informação disponíveis para embasar a prescrição de medicamentos são muito variadas. As temáticas sobre farmacologia e diagnósticos estão entre as mais pesquisadas pelos profissionais e questões relacionadas ao sistema respiratório e antibióticos têm expressivas taxas de busca.<sup>8; 9</sup> No entanto, faltam pesquisas sobre como os prescritores acessam e empregam as informações por elas disponibilizadas e qual a sua qualidade.<sup>10</sup>

Ainda que as políticas para pesquisa e desenvolvimento de medicamentos pediátricos estejam evoluindo, a falta de estudos clínicos nessa faixa etária e sobre a informação utilizada pelos prescritores resulta em uma importante questão de saúde pública. Essa problemática acaba impactando, principalmente, na prescrição e requer atenção, por tratar-se de população especial e ao mesmo tempo vulnerável.



## 2. Revisão Bibliográfica

### 2.1 Medicamentos em pediatria

No Brasil, como em outros países, a investigação farmacológico-clínica em crianças tem critérios específicos dentre os quais a exigência de um protocolo clínico acompanhado do termo de consentimento assinado pelo responsável legal, considerando também a vontade do próprio sujeito, ainda que com capacidade reduzida de entendimento. Os aspectos éticos e as dificuldades de logística acabam dificultando a participação de crianças em ensaios clínicos e fortalecendo a resistência da indústria farmacêutica em conduzir estudos paralelos em crianças para definir precisamente doses pediátricas e desenvolver novos fármacos.<sup>2; 11</sup>

Uma das maiores dificuldades enfrentadas nas pesquisas clínicas pediátricas é estabelecer a dose a ser testada. O insucesso dos ensaios clínicos com crianças ocorre em cerca de 42% dos estudos realizados, sendo que 25% tem a dose como problemática principal.<sup>12</sup> Para determinar a dose a ser utilizada nos estudos de eficácia a partir de dados de adultos, mais da metade das empresas, utilizam como medida o peso ou área de superfície corporal ou alguma função orgânica que seja idade dependente. Em relação às solicitações de registro de medicamentos provenientes da indústria farmacêutica recebidas pela agência americana Food and Drug Administration (FDA), 46% apresentaram a extrapolação a partir de doses de adultos.<sup>13</sup>

Tal problema pode ser amenizado utilizando-se ferramentas como a modelagem matemática e simuladores. Além disso, estudos que utilizam faixas de doses em estudos de farmacocinética e farmacodinâmica (PK/PD) ou de eficácia para os diferentes grupos etários, podem diminuir as chances de falhas nesses estudos.<sup>14</sup>

Considerando a importância dos ensaios clínicos em crianças para assegurar a eficácia e segurança dos medicamentos, os Estados Unidos (EUA) e a União Europeia (UE) criaram legislações para encorajar, atrair ou obrigar as empresas farmacêuticas a realizarem ensaios pediátricos. As legislações americanas Best Pharmaceuticals Children Act (BPCA) e Pediatrics Research

Equity Act (PREA) foram criadas em 2002 e 2003, respectivamente. A PREA tem caráter obrigatório, pois através de um requerimento emitido pelo FDA, é exigido que os fabricantes apresentem testes que comprovem eficácia e segurança em crianças para medicamentos novos ou para aqueles que por alguma razão são selecionados pela agência reguladora; enquanto a BPCA é voluntária, pois com ela o FDA incentiva a realização de estudos de medicamentos já registrados, mas que estão com a patente vigente, estendendo a patente por mais 6 meses. Nesse caso, parte da empresa a iniciativa de realizar os estudos.<sup>15</sup> De forma geral, o que é proposto pelas instituições reguladoras é a proteção dessas populações contra excessos e abusos na pesquisa clínica, juntamente com incentivos que resultem na diminuição dessas populações descobertas.<sup>16</sup>

Em 2007, a UE instituiu novos Regulamentos Pediátricos, Regulation (EC) N° 1901/2006 e Regulation (EC) N° 1902/2006, e seu principal impacto foi o estabelecimento do Comitê Pediátrico que tem como papel principal determinar os estudos que as empresas devem realizar como parte de planos de investigação pediátrica (PIPs).<sup>17</sup> No Brasil, a Resolução 09/2015 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos em geral, contudo não aborda medidas de incentivos governamentais que poderiam despertar interesse na indústria em realizar esses estudos com crianças.<sup>18</sup>

Sabe-se que o efeito de um medicamento está intimamente ligado à sua concentração sanguínea e essa está relacionada com área de superfície corporal do paciente.<sup>19</sup> Por essa razão, a superfície corporal é considerada por muitos estudos a melhor e mais precisa forma para se obter a dose de um medicamento. Entretanto, na prática clínica, devido à dificuldade de aplicação da área de superfície corporal para o cálculo da dose, os prescritores se deparam com uma dúvida no momento de elaborar a prescrição: Prescrever por peso corporal ou por idade do paciente? Não há consenso descrito na literatura sobre a resposta para esta questão.<sup>20;21</sup> Mesmo com as dificuldades de aplicação, para alguns problemas de saúde e medicamentos com estreita janela terapêutica, a dose deve ser prescrita com maior exatidão, requerendo a área de superfície corporal para determiná-la, como por exemplo para pacientes da oncologia.

O peso corporal e a idade estão relacionados, mas os parâmetros farmacocinéticos estabelecidos para determinado peso corporal podem variar em função da sua idade.<sup>22</sup> É importante destacar que, para pacientes obesos ou com sobrepeso, a idade não deveria ser utilizada para o cálculo da dose de medicamentos. A recomendação da OMS é que para este grupo de crianças deve-se usar o peso ideal para idade e a altura e, quando necessário, aumentar a dose de forma progressiva de acordo com a resposta do paciente.<sup>23; 24</sup> Quando a idade do paciente é considerada para definição da dose, assume-se que o paciente tem maturação e condições fisiológicas compatíveis com sua idade.<sup>22</sup> Contudo, a realidade em alguns países é diferente da ideal. Crianças de países onde os índices de desnutrição são sabidamente elevados apresentam maior risco de sobredose.<sup>25</sup>

Um estudo comparou a dosagem de fármacos calculada através das regras de Clark, de Salisbury, de Penna e da fórmula para dose a partir da área de superfície corporal, com a dosagem consultada em livros de farmacologia na odontologia pediátrica e no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. Esse estudo revelou que os antibióticos avaliados (amoxicilina e eritromicina) apresentaram dosagens acima da recomendada e abaixo da dose máxima permitida. Para os analgésicos, os cálculos para dipirona, estimaram doses muito abaixo das recomendadas, sugerindo sua ineficácia clínica quando calculadas por qualquer uma das regras e a fórmula da área de superfície corporal. Por outro lado, para o paracetamol, os autores recomendam que sua dose não seja calculada através da regra de Penna e da fórmula da área de superfície corporal para crianças de 1 a 5 anos, tendo em vista as altas doses resultantes e sua conhecida hepatotoxicidade.<sup>26</sup>

Valendo-se de conhecimentos teóricos e práticos, os profissionais médicos selecionam um medicamento para o tratamento de uma doença ou quadro clínico identificado, cuja indicação pode não estar autorizada pela agência reguladora, caracterizando o uso *off-label*. Normalmente, tal fato ocorre porque as evidências para aprovação ainda não estão completas, ou por que o processo de avaliação ainda não foi finalizado.<sup>27</sup> Uma prescrição pode ser

considerada *off-label* por diversos motivos, sendo os mais comuns categorizados como: *off-label* de idade, de peso, de indicação, de via de administração, de dose e de frequência de administração. A maioria dos médicos tem conhecimento sobre o conceito de uso “*off-label*”, contudo prescreve medicamentos desta forma e desconhece a sua alta incidência na rotina médica. Nos setores de pediatria dos hospitais é possível observar prescrições *off-label* em até 65% dos casos, bem como, até dois terços dos pacientes pediátricos de cuidados primários de saúde recebem pelo menos um medicamento *off-label* ou não aprovado ou ainda alguma preparação extemporânea elaborada a partir de um outro medicamento. As principais justificativas para a prescrição de medicamentos *off-label* são a falta de informações de dosagem pediátrica, de formulações adequadas, de alternativas aprovadas, de ensaios clínicos pediátricos e a recomendação de uso expressa em protocolos institucionais.<sup>28; 29</sup>

Segundo o estudo de Cuzzolin e colaboradores, os antibacterianos, antiasmáticos e analgésicos são as classes de medicamentos com maior frequência de prescrição *off-label* na pediatria.<sup>30</sup> Os antibióticos mais prescritos de modo *off-label* para pediatria são ampicilina e amoxicilina, sendo *off-label* de dose (sobredose) o tipo de ocorrência mais comum. O uso *off-label* pode indicar um pobre entendimento sobre as características do produto e maior risco de eventos adversos.<sup>31</sup> Importantes discrepâncias também ocorrem entre a prática clínica e recomendações de agências reguladoras para o uso de analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios não esteroides em pediatria. Dentre os fármacos mais prescritos, a dipirona teve 55,4% das suas prescrições com dose mais elevada do que a recomendada pelas agências reguladoras ou pelas bulas de medicamentos. Seguida pelo ibuprofeno (36,5%) e o paracetamol (21%) que foram indicados para problemas de saúde como, tosse, estomatite, refluxo e alergias, condições para as quais não há evidência científica ou autorização para uso das agências de saúde.<sup>32</sup>

Poucos estudos avaliam a relação entre a prescrição *off-label* e eventos adversos, muitas vezes, devido à falta de notificação de casos ocorridos.<sup>28</sup> Os medicamentos aprovados são monitorados através de pesquisas epidemiológicas ou pelos serviços de vigilância sanitária, no entanto, atualmente

não existe um sistema específico para a coleta de dados sobre efeitos adversos decorrentes do uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados.<sup>33</sup> Tendo em vista a alta incidência da prescrição *off-label* e de seus possíveis problemas, torna-se essencial que os profissionais prescritores documentem essa ação nos registros (prontuário) do paciente.<sup>15</sup>

## *2.2 Principais infecções agudas que acometem crianças*

A partir do século XX, as doenças respiratórias tornaram-se a principal causa de mortalidade infantil, acometendo crianças menores de cinco anos. Como justificativa para tal aumento tem-se fatores de risco, como poluição ambiental, o tabagismo passivo, fatores socioeconômicos e a escolaridade da mãe. Já em relação às demandas de cuidados das crianças com doenças respiratórias, atenta-se para a importância do atendimento qualificado, práticas de educação em saúde, o entendimento da realidade cultural do núcleo familiar da criança, a integração entre a equipe de saúde e a família, visando a adesão ao tratamento.<sup>34</sup>

Em uma revisão sistemática da literatura, verificou-se que houve um aumento global de 32,5% na incidência de internações de crianças menores de 5 anos por infecção aguda grave do trato respiratório inferior entre 2007-08 e 2009-10. Esse aumento foi ainda maior para casos de internações pós-neonatal, sendo de 40%, condizente com a pandemia de H1N1 em 2009-2010.<sup>35</sup> No Brasil, em 2007, as doenças do aparelho respiratório passaram a representar a terceira causa de morte infantil, no lugar das doenças infecciosas e parasitárias.<sup>36</sup> Nessa mesma perspectiva, em 2011, ocorreram 1.450.653 internações por doenças do aparelho respiratório no Brasil, com participação importante da faixa etária pediátrica, sendo internadas 664.203 crianças menores de 14 anos, representando 46% do número total dessas internações no Sistema Único de Saúde (SUS) nesse ano base.<sup>37</sup> Diante da ampla gama de doenças do trato respiratório que se tem conhecimento, as infecções agudas do trato respiratório (IATR) na infância são uma das principais causas de morbidade e mortalidade infantil.<sup>38</sup> Em 2011, ocorreram 2.435 óbitos por IATR em crianças menores de 5

anos no Brasil, representando mais de 5% do total de óbitos nessa faixa etária.<sup>39</sup> Atualmente, o aumento da poluição ambiental tem ocasionado um incremento na ocorrência de casos de infecções respiratórias nesta mesma faixa etária, como divulgado no último relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre o tema.<sup>40</sup>

Dentre as infecções virais e bacterianas, destacam-se rinofaringites, laringites virais, sinusites, faringoamigdalites aguda estreptocócica, otites e pneumonias.<sup>35; 38; 39; 41</sup> Nos EUA, a Otite média aguda e a faringite estreptocócica representam 64,7% e 20,2%, respectivamente, dos casos de infecções agudas bacterianas do trato respiratório superior nos atendimentos ambulatoriais no período de 2000 a 2011.<sup>42</sup> Contudo, as IATR encontradas em pacientes pediátricos são de etiologia predominantemente viral.<sup>43; 44</sup>

### *2.3 Fontes de informação utilizadas por prescritores.*

Segundo o Manual da Boa Prescrição da OMS, o processo para uma prescrição ideal envolve 6 etapas: definir o problema do paciente; especificar o objetivo terapêutico; verificar se o tratamento é o adequado para o paciente em questão; elaborar a prescrição; dar informação, instruções e alertar o paciente e, por último, monitorar o tratamento, verificando se o objetivo terapêutico foi alcançado, com melhora do paciente ou se houve falha, investigando suas causas e procurando terapias alternativas quando necessário.<sup>45</sup>

As fontes de informação que fundamentam a prescrição médica são muito variadas, abrangendo aquelas que se baseiam em revisão das evidências científicas, literatura publicada em revistas científicas, fontes de informação oficiais, livros-textos, informações trocadas entre profissionais e ainda outras fontes disponibilizadas na internet como algumas bases de dados que contêm informações relativas a medicamentos.<sup>20</sup>

Em um trabalho irlandês que estabeleceu o perfil de busca de informação de pediatras para atender as suas demandas clínicas, as fontes de informações médicas provenientes da *web* foram consideradas úteis pelos participantes que acreditam que elas melhoram a prática clínica. Entretanto relataram dificuldade de se manter atualizados para atender as demandas diárias dos seus pacientes.

Quando questionados quanto ao tipo de fonte utilizada, cerca de 77% dos pediatras relatou utilizar diretrizes clínicas e periódicos médicos *on-line* e apenas 21% utilizava livros médicos em sua versão *on-line* para pesquisa.<sup>46</sup>

Dentro deste amplo campo de busca pela informação, as temáticas mais pesquisadas pelos profissionais também são diversificadas. Segundo, Clarke e colaboradores, as maiores necessidades desses profissionais se concentram em informações referentes às temáticas de diagnóstico, medicamentos e tratamento dos pacientes.<sup>8</sup> Esse cenário foi semelhante em um estudo realizado em um hospital universitário público brasileiro que avaliou o comportamento de busca de informação dos profissionais médicos, revelando que as necessidades de informação relacionadas à terapia foram indicadas como as mais frequentes por 76,9% dos profissionais médicos. E ainda revelou que quando os resultados foram analisados por especialidade médica, cerca de 78,8% dos pediatras tinham dúvidas sobre terapia em cerca de metade das vezes ou na maioria das vezes que consultavam uma fonte de informação.<sup>47</sup> Já dentre os sistemas funcionais do corpo humano, um outro estudo que avaliou o perfil das pesquisas realizadas pelos médicos americanos na base de dados *UpToDate*®, revelou que temáticas relacionadas ao sistema respiratório representaram cerca de 9,0% das pesquisas e quanto às substâncias terapêuticas mais pesquisadas, os antibióticos tiveram expressivas taxas de busca, sendo os mais pesquisados: vancomicina, sulfametoxazol+trimetoprima, ciprofloxacino, amoxicilina e amoxicilina+clavulanato de potássio.<sup>9</sup>

Dentre as diversas fontes de informações disponíveis para orientação do profissional prescritor encontram-se as bulas dos medicamentos. Considerando seu fácil acesso e que a informação deve ter alto padrão de qualidade, ser imparcial e fundamentada cientificamente, as bulas podem ser uma fonte de informação útil aos prescritores para o manejo das doenças respiratórias infantis. No Brasil, há duas legislações vigentes que dispõem sobre padronização de bulas para medicamentos, RDC 47 de 2009<sup>48</sup> e RDC 60 de 2012.<sup>49</sup> No entanto, não há nenhum artigo nos textos que aborde a periodicidade de atualização das bulas. Ainda assim, reserva-se à ANVISA o direito de exigir alterações nos textos de bulas, sempre que julgar necessário, por razões técnico

científicas ou por informações provenientes da farmacovigilância, visando o esclarecimento dos pacientes e profissionais de saúde e a segurança no uso dos medicamentos.<sup>48</sup>

Ainda que existam diversos documentos norteadores, o ideal seria que todos estes estivessem em harmonia, para padronizar o uso dos medicamentos nos diversos problemas de saúde.<sup>50</sup> Além disso, faltam pesquisas sobre como os médicos acessam e usam informações e qual a qualidade da informação obtida.<sup>10</sup>



### 3. Objetivos

A dificuldade de realização de estudos clínicos com a população pediátrica favorece a prescrição *off-label* de medicamentos, seja na atenção primária ou em ambiente hospitalar. Paralelamente, existe uma grande diversidade de fontes de informações sobre medicamentos disponíveis para consulta e diferentes formas de expressar doses para a pediatria. Todos estes fatores acabam influenciando na prescrição e podem resultar em padrões bastante variados no uso de medicamentos, indo de encontro às propostas de padronização e racionalização do uso de medicamentos preconizadas pelo instrumento Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II e pelo Drug and Therapeutics Committee Training Course.

Diante do exposto, e considerando a alta incidência de problemas respiratórios na infância, definiu-se como objetivo deste trabalho: analisar a concordância de fontes de informação, em nível nacional e internacional, que orientam a prescrição pediátrica de antimicrobianos para doenças agudas do trato respiratório superior, no que diz respeito principalmente ao fármaco de escolha, posologia e tipos de referências utilizadas para sua elaboração.



#### 4. Metodologia

Para a elaboração desse estudo, foi realizada uma pesquisa a qual avaliou e comparou a concordância do conteúdo de fontes que orientam a prescrição para doenças bacterianas que comumente acometem crianças, sendo escolhidas três delas: faringotonsilite, otite média aguda e rinosinusite, cujas Classificação Internacional de Doença (CID) são: Faringite estreptocócica (J02.0) Otite média (H65-H66) e Sinusite aguda (J01).<sup>51</sup>

A seleção das fontes foi realizada através de uma pesquisa de publicações relacionadas ao tratamento das doenças selecionadas nos sites de entidades brasileiras e estrangeiras (americanas, inglesas e da Organização Mundial da Saúde) reconhecidas por seu trabalho na área de pediatria ou outras áreas que envolvam as doenças avaliadas, sempre considerando sua relevância no cenário de saúde como um todo. Também foram realizadas pesquisas em bases de dados como PubMed, Lilacs e Scielo através dos descritores “*Respiratory tract diseases*”, “*manegment*”, “*treatment*”, “*acute otitis media*”, “*pharyngitis*”, “*rhinosinusitis*” para localizar possíveis fontes publicadas como artigos científicos. Os documentos analisados foram: Diretrizes; Manuais; Consensos; Formulários; considerando sua última versão de atualização disponível e artigos científicos atuais.

Os fármacos analisados foram aqueles indicados em diretrizes como principais opções terapêuticas para cada doença, tendo em vista que 77% dos pediatras relata utilizar diretrizes clínicas e periódicos médicos como fonte de informação.<sup>46</sup> Foram consultadas as monografias de fármacos do Formulário Terapêutico Nacional 2010, British National Formulary for Children 2016/2017, World Health Organization Formulary for Children 2010 e da base de dados *Micromedex® Solution*. Da mesma forma, buscou-se as bulas para profissionais do medicamento referência, obtidas no Bulário eletrônico, disponível no site da Anvisa. Na indisponibilidade da bula do medicamento referência, foi utilizada a bula de um medicamento genérico ou similar. Também foram avaliadas bulas para profissionais do Reino Unido (Summary of Product Characteristics (SPC)),

obtidas através do site da Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), realizando a busca pelo nome da substância ativa e dos Estados Unidos através da base de dados *Medline Plus*® que apresenta um link que direciona para as bulas aprovadas pelo FDA (<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>). Para os fármacos citados em pelo menos duas fontes de informação (diretrizes, consensos e manuais) analisadas de cada uma das doenças, foram consultadas a bula e monografia (quando disponível). Não foram analisados medicamentos não comercializados no Brasil.

No total, foram selecionadas e analisadas 23 diferentes fontes que apresentam informações quanto à farmacoterapia para faringotonsilite, otite média aguda e rinosinusite, sendo 11 delas nacionais e 12 estrangeiras, apresentadas no quadro 1. Os dados extraídos das fontes analisadas estão sumarizados nos quadros contidos nos apêndices A à G deste trabalho.

Na análise dos documentos, foram considerados o fármaco de escolha, posologia e indicação para população pediátrica, observando idade mínima para uso dos medicamentos, dose máxima e duração do tratamento.

Neste trabalho, a bula foi eleita o documento padrão para fins de comparação. O mesmo entendimento da ANVISA em relação aos dizeres “USO ADULTO E PEDIÁTRICO” e “USO PEDIÁTRICO “ foi adotado para os outros documentos analisados. Conforme estabelece a RDC 47 de 2009, estes dizeres são utilizados para indicar que não há restrição de uso por idade. Neste caso, os medicamentos poderiam ser utilizados por pacientes pediátricos de qualquer faixa etária.<sup>48</sup> Para a comparação da dose, utilizou-se a dose diária indicada em cada documento. Quando o documento apresentava uma faixa de dose (por exemplo de 10mg/kg/dia a 50mg/kg/dia), ou quando a dose convencional poderia ser modificada de acordo com a gravidade do caso (por exemplo 250 mg e 500mg para casos graves), o ponto médio da faixa foi utilizado como dose recomendada para fins de comparação com as recomendadas em outros documentos, conforme estudo prévio de Liem e colaboradores.<sup>52</sup> Para os documentos que apresentavam posologia em relação à idade do paciente, utilizou-se tabelas da OMS que definem o peso médio ideal para crianças de 1

a 10 anos de idade como referência de conversão, padronizando os dados apresentados nos gráficos deste trabalho.<sup>53</sup> Em cada uma das fontes analisadas, avaliou-se também quais os tipos de documentos utilizados como referência para as informações acerca do fármaco de primeira escolha. Elas foram agrupadas em artigos de revisão; estudos experimentais; estudos observacionais; bula do medicamento; consensos, diretrizes e manuais; formulários e listas oficiais; livros e bases de dados.

Quadro 1- Documentos analisados para cada doença estudada

Doença		Título do documento (Sigla utilizada no trabalho)	Entidade Responsável (país de origem)	Ano da publicação	Referência
Faringotonsilite	Nacionais	Diretrizes brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática <b>(DBFR)</b>	Sociedade Brasileira de pediatria Sociedade Brasileira de cardiologia Sociedade Brasileira de reumatologia (BR)	2009	54
		Formulário Terapêutico Nacional <b>(FTN)</b>	Ministério da Saúde (BR)	2010	20
		Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, <b>(MS)</b>	Ministério da Saúde (BR)	2013	55
		Streptococcal acute pharyngitis- Review article <b>(SBMT)</b>	Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (BR)	2014	56
		Guideline IVAS: Infecções das Vias Aéreas Superiores <b>(GIVAS)</b>	Associação brasileira de otorrinolaringologia e cirurgia cérvico facial (BR)	NI	57
		Bula do medicamento referência <b>(Bula BR)</b>	Laboratório fabricante (BR)	Variável para cada bula	58
	Estrangeiras	Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis <b>(AHA)</b>	American Heart Association – AHA (EUA)	2009	59
		WHO Model Formulary for Children <b>(WHOFC)</b>	World Health Organization (WHO)	2010	23
		Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis <b>(IDSA/AAFP)</b>	Infectious Diseases Society of America – IDSA (EUA)	2012	60
		British National Formulary For Children <b>(BNFC)</b>	Reino Unido	2016-2017	61
		Bula Reino Unido <b>(Bula RU)</b>	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency- MHRA (UK)	Variável para cada bula	62
		Bula Estados Unidos <b>(Bula EUA)</b>	Medline Plus	Variável para cada bula	63
		Recomendações Micromedex® <b>(Micromedex)</b>	Micromedex® solution	Variável para cada fármaco	64
Otite Média Aguda	Nacionais	Antimicrobianos na Prática Clínica: Pediátrica Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria <b>(SBP)</b>	Sociedade Brasileira de Pediatria (BR)	2001-2003	65
		Formulário Terapêutico Nacional <b>(FTN)</b>	Ministério da Saúde (BR)	2010	20
		Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, <b>(MS)</b>	Ministério da Saúde (BR)	2013	55
		Otite média aguda em crianças Resumo da diretriz da Associação Holandesa de Clínica Geral (NHG) M09, segunda revisão. <b>(SBMF)</b>	Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (BR)	2013	66
		Otite aguda em pediatria: atualize-se. Boletim da sociedade de pediatria de São Paulo. 2016 <b>(SPSP)</b>	Sociedade de pediatria de São Paulo (BR)	2016	67

Continua...

Rinossinusite	Estrangeiras	Bula do medicamento referência ( <b>Bula BR</b> )	Laboratório fabricante (BR)	Variável para cada bula	58
		WHO Model Formulary for Children ( <b>WHOFC</b> )	World Health Organization (WHO)	2010	23
		Otitis média. National Guideline clearinghouse ( <b>AHRQ</b> )	Agency for Healthcare Research and Quality (EUA)	2013	68
		The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media Clinical Guideline. ( <b>AAP</b> )	American Academic of Pediatrics – AAP (EUA)	2013	69
		Contemporary Concepts in Management of Acute Otitis Media in Children ( <b>HHS</b> )	Department of Health & Human Services	2014	70
		British National Formulary For Children ( <b>BNFC</b> )	Reino Unido	2016-2017	61
		Bula Reino Unido ( <b>Bula RU</b> )	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency – MHRA (UK)	Variável para cada bula	62
		Bula Estados Unidos ( <b>Bula EUA</b> )	Medline Plus	Variável para cada bula	63
	Recomendações Micromedex® ( <b>Micromedex</b> )	Micromedex® solution	Variável para cada fármaco	64	
	Nacionais	Antimicrobianos na Prática Clínica: Pediátrica Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria ( <b>SBP</b> )	Sociedade Brasileira de Pediatria (BR)	2001-2003	65
		Diretrizes Brasileiras de Rinossinusite ( <b>DBR</b> )	Revista Brasileira de Otorrinolaringologia ABORLCCF (BR)	2008	71
		Formulário Terapêutico Nacional ( <b>FTN</b> )	Ministério da Saúde (BR)	2010	20
		Recomendações - Atualização de conduta em pediatria nº67 ( <b>SPSP</b> )	Sociedade de Pediatria De São Paulo – SPSP (BR)	2013	72
		Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, ( <b>MS</b> )	Ministério da Saúde (BR)	2013	55
		Bula do medicamento referência ( <b>Bula BR</b> )	Laboratório fabricante (BR)	Variável para cada bula	58
WHO Model Formulary for Children ( <b>WHOFC</b> )		World Health Organization (WHO)	2010	23	
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 ( <b>EPOS</b> )		International Rhinology Society	2010	73	
Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years ( <b>AAP</b> )		American Academy of Pediatrics -AAP	2013	74	
British National Formulary For Children ( <b>BNFC</b> )		Reino Unido	2016-2017	61	
Bula Reino Unido ( <b>Bula RU</b> )	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency – MHRA (UK)	Variável para cada bula	62		
Bula Estados Unidos ( <b>Bula EUA</b> )	Medline Plus	Variável para cada bula	63		
Recomendações Micromedex® ( <b>Micromedex</b> )	Micromedex® solution	Variável para cada fármaco	64		
Estrangeiras	WHO Model Formulary for Children ( <b>WHOFC</b> )	World Health Organization (WHO)	2010	23	
	European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 ( <b>EPOS</b> )	International Rhinology Society	2010	73	
	Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years ( <b>AAP</b> )	American Academy of Pediatrics -AAP	2013	74	
	British National Formulary For Children ( <b>BNFC</b> )	Reino Unido	2016-2017	61	
	Bula Reino Unido ( <b>Bula RU</b> )	Medicines and Healthcare product Regulatory Agency – MHRA (UK)	Variável para cada bula	62	
	Bula Estados Unidos ( <b>Bula EUA</b> )	Medline Plus	Variável para cada bula	63	
	Recomendações Micromedex® ( <b>Micromedex</b> )	Micromedex® solution	Variável para cada fármaco	64	

NI: Não informado no documento nem no site da instituição





## 5. Resultados

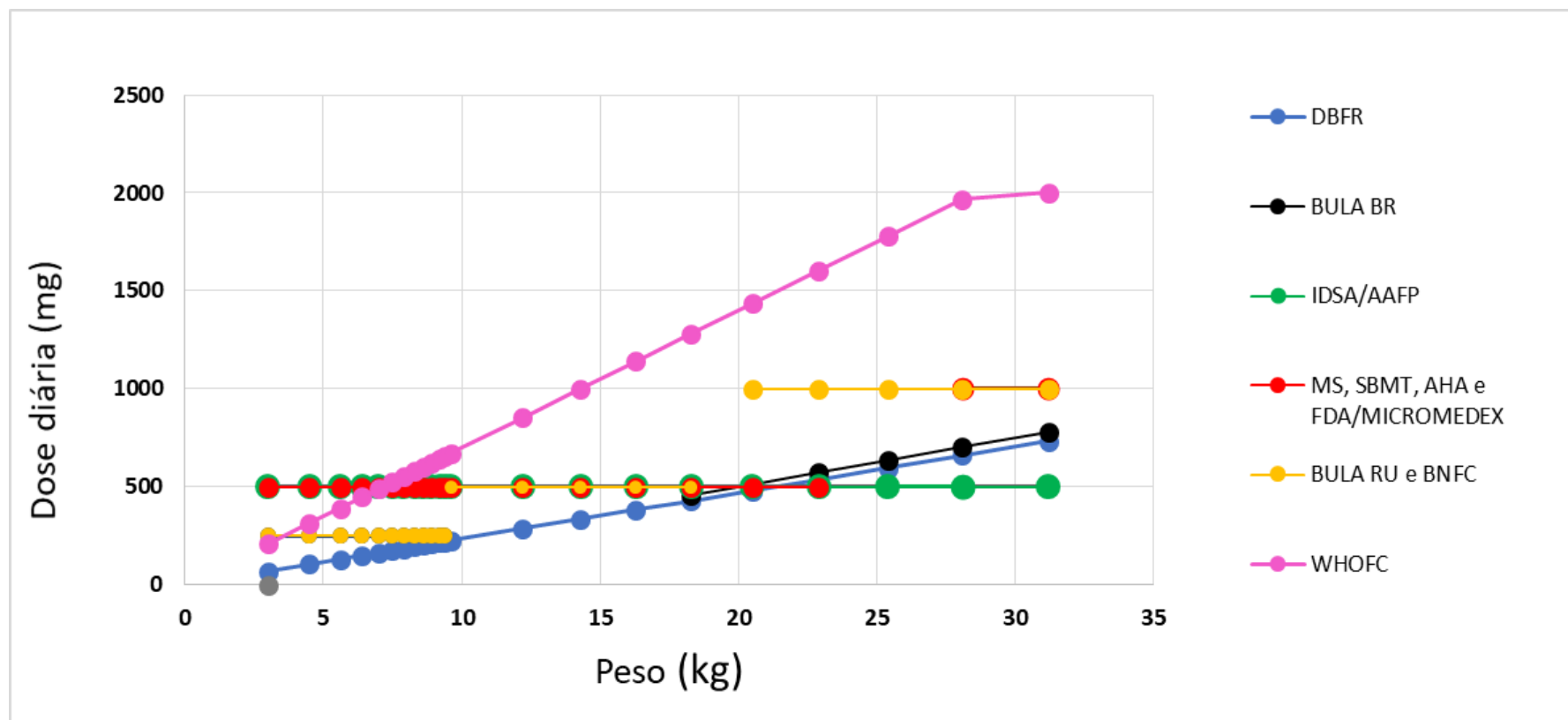
### *5.1 Características Gerais*

As fontes analisadas para cada uma das três doenças estudadas estão em concordância quanto à terapia de primeira escolha, sendo a classe das penicilinas a prevalente, variando entre os fármacos penicilina V (Pen V), penicilina benzatina (Pen benz) e amoxicilina. Entretanto, existem diferenças entre as doses indicadas, como mostram os gráficos de 1 a 5.

Apenas 10% das fontes apresentam a mesma posologia para o fármaco de primeira escolha que a indicada na bula, considerando documentos de um mesmo país. Em relação às bulas, a brasileira geralmente apresenta doses mais baixas do que as demais. Por outro lado, a bula do Reino Unido apresenta doses mais elevadas para as três doenças estudadas. Em relação à forma de expressar a dose, para as penicilinas V e benzatina é mais frequente a apresentação de uma dose fixa de acordo com a faixa de peso em que o paciente se insere, como por exemplo: abaixo de 27Kg de 300.000 a 600.00 UI; 27Kg ou mais 900.000 UI em dose única IM. Enquanto que para amoxicilina, a maioria das fontes orienta calcular a dose com base no peso de cada paciente, como por exemplo, 45mg/kg/dia.

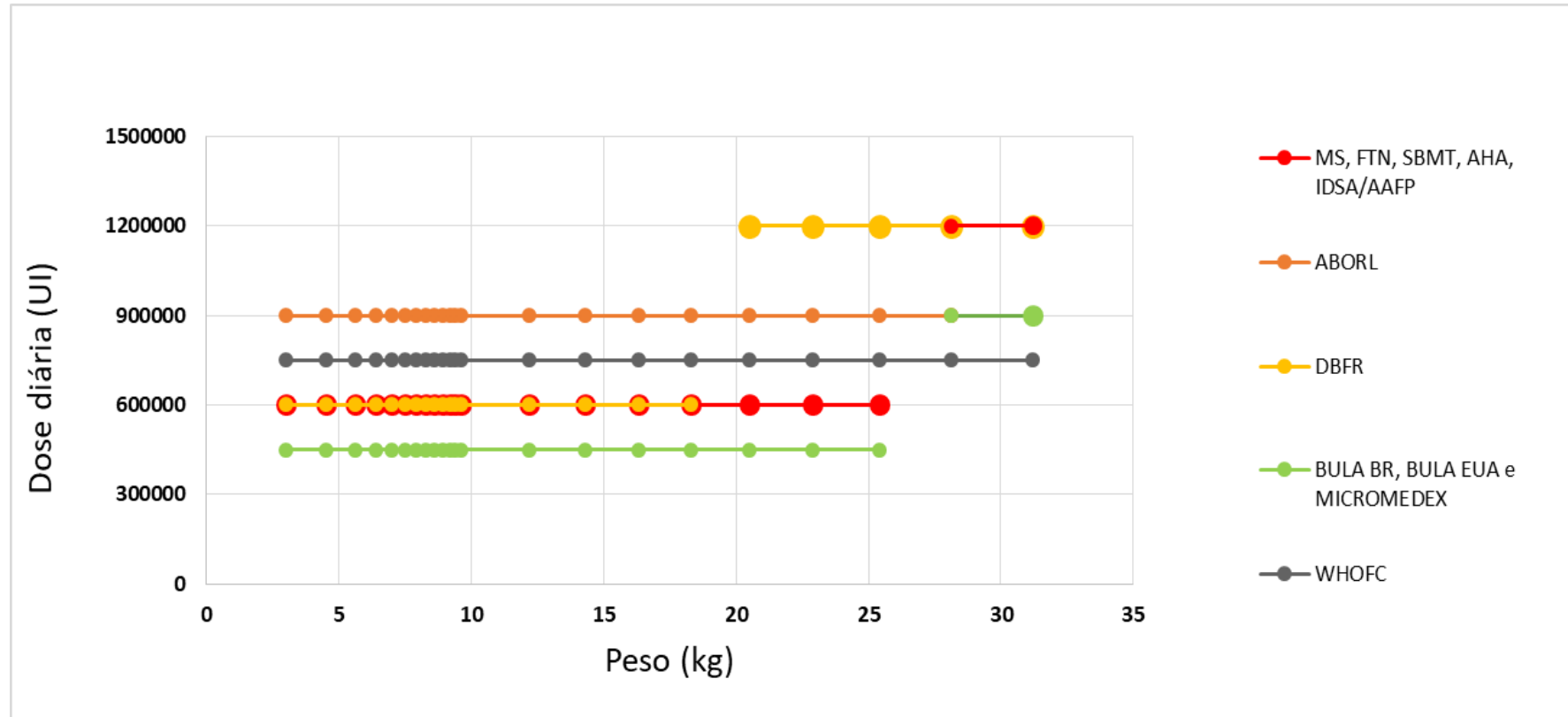
É importante ressaltar que a bula BR apresenta sempre uma dose fixa para amoxicilina, não considerando quaisquer outros parâmetros como peso corporal ou idade do paciente e o BNFC normalmente considera a idade para a definição da dose.

Gráfico 1- Dose diária da penicilina V x peso do paciente para faringotonsilite em cada documento analisado



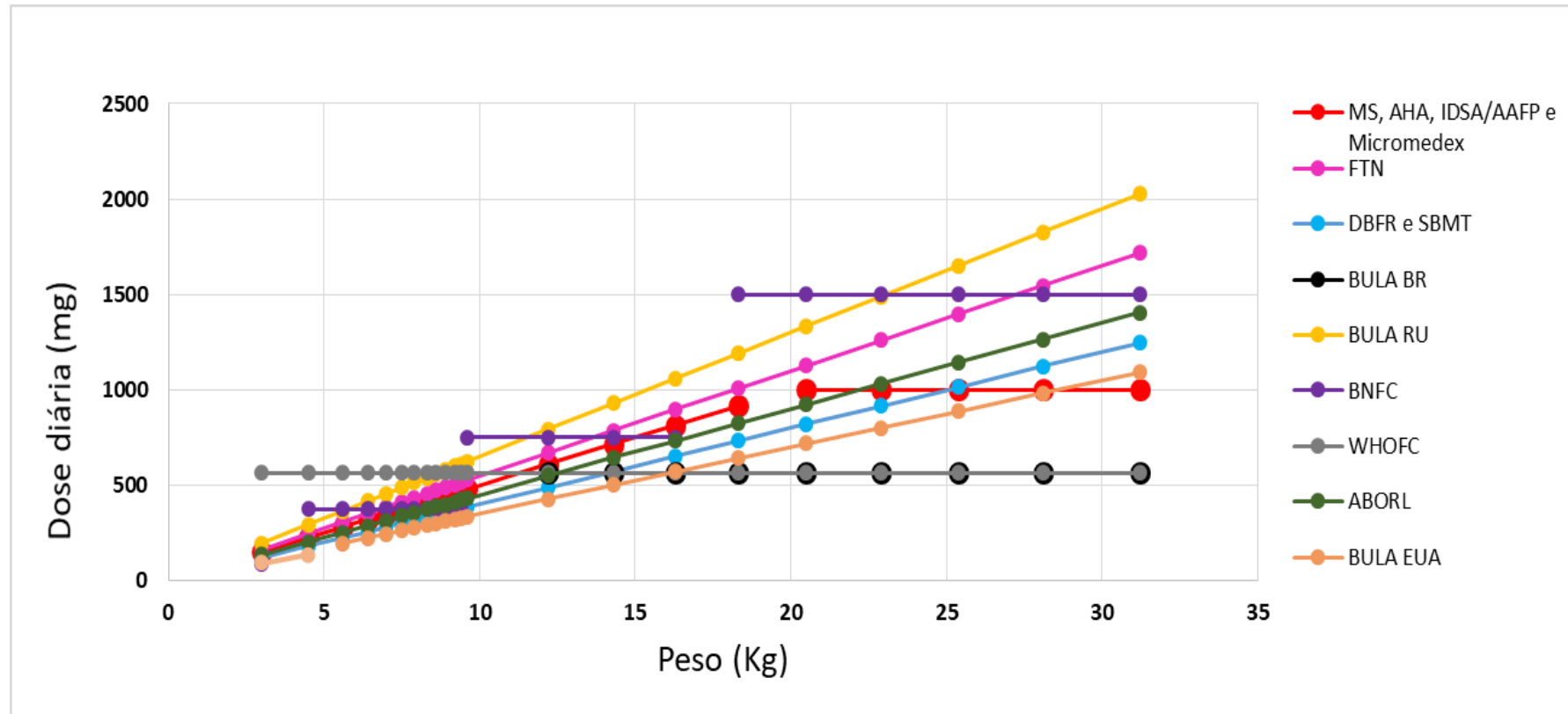
**MS:** Ministério da saúde; **DBFR:** Diretriz Brasileira De Febre Reumática; **Bula BR:** Bula Brasil; **SBMT:** Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; **IDSA/AAFP:** Infectious Diseases Society of America/ American Academic of Family Physician **AHA:** American Heart Association; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children

Gráfico 2-Dose diária da penicilina benzatina x peso do paciente para cada documento



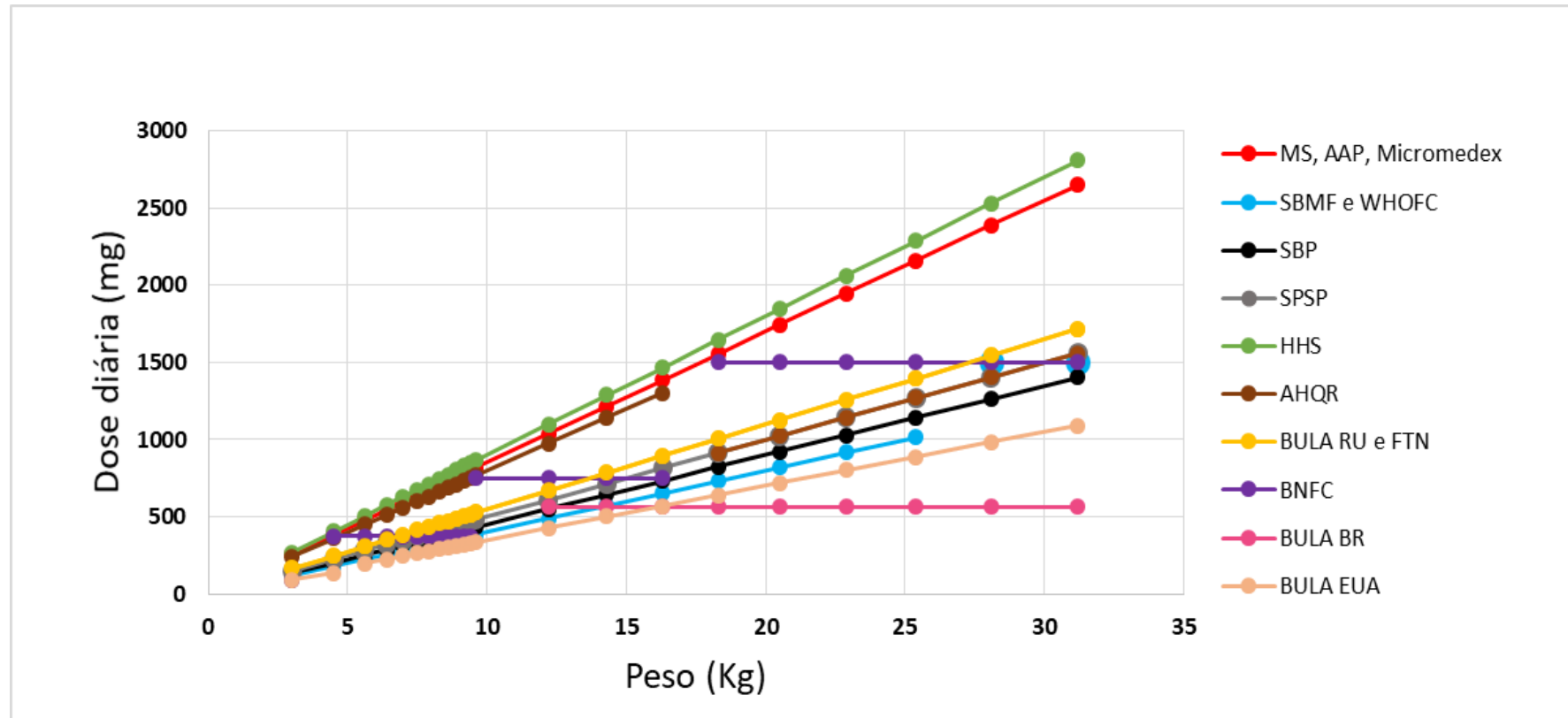
**MS:** Ministério da saúde; **DBFR:** Diretriz Brasileira De Febre Reumática; **SBMT:** Sociedade Brasileira de Medicina do Tropical; **ABORL:** Associação Brasileira De Otorrinolaringologia; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil; **IDSA/AAFP:** Infectious Diseases Society of America/ American Academic of Family Physician **AHA:** American Heart Association; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos da América; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children

Gráfico 3-Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para Faringotonsilite



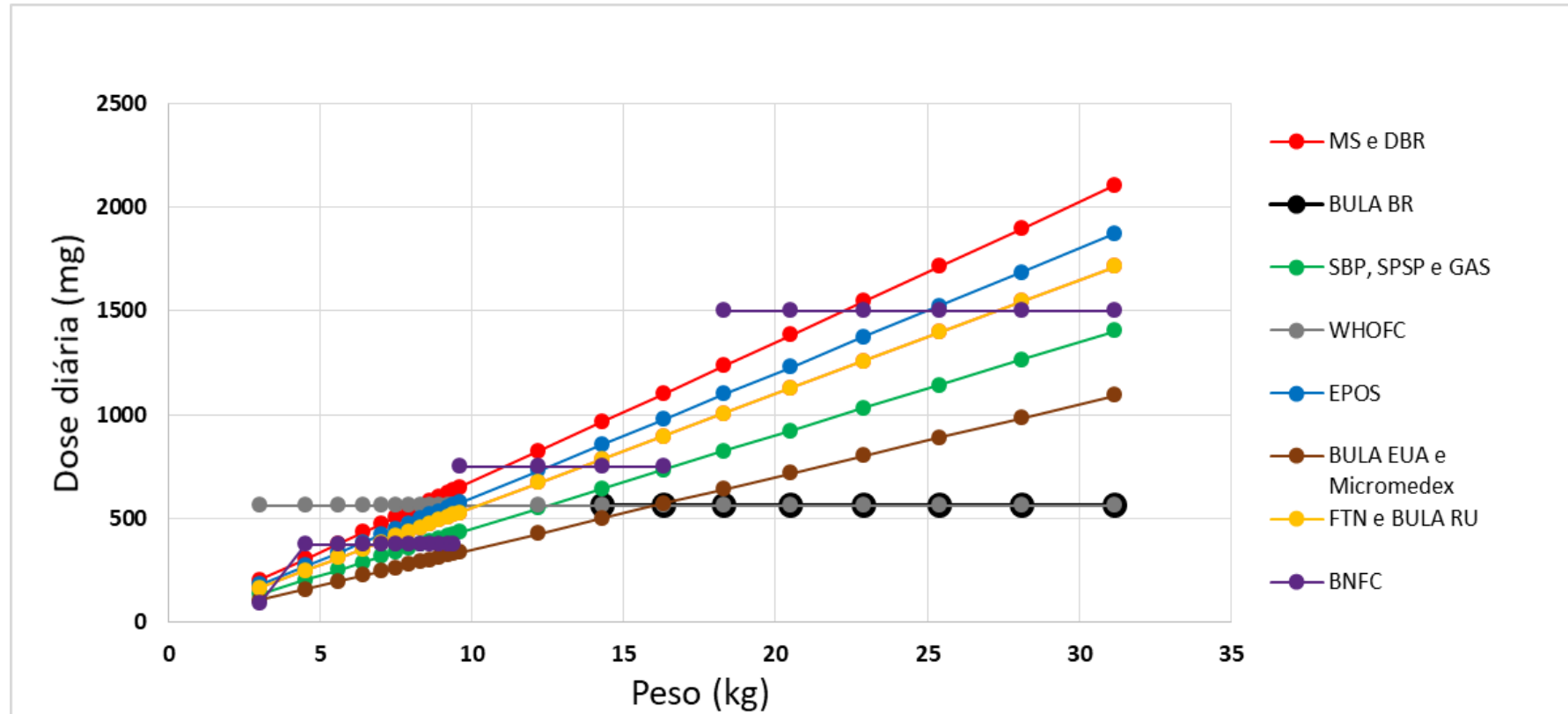
**MS:** Ministério da saúde; **DBFR:** Diretriz Brasileira de Febre Reumática; **SBMT:** Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; **ABORL:** Associação Brasileira De Otorrinolaringologia; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil **IDSA/AAFP:** Infectious Diseases Society of America/ American Academic of Family Physician; **AHA:** American Heart Association; **Micromedex:** micromedex; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos da América; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children

Gráfico 4-Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para otite média aguda



**MS:** Ministério Da Saúde; **SBP:** Sociedade Brasileira De Pediatria; **SPSP:** Sociedade De Pediatria De São Paulo; **SBMF:** Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula do Brasil; **Bula RU:** Bula do Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **AAP:** American Academic of Pediatrics; **AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality; **HHS:** Department of Health & Human Services; **Micromede:** micromedex; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos da América; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children;

Gráfico 5-Dose diária da amoxicilina x peso do paciente para cada documento analisado para rinossinusite



**MS:** Ministério Da Saúde; **SBP:** Sociedade Brasileira De Pediatria; **SPSP:** Sociedade De Pediatria De São Paulo; **DBR:** Diretriz Brasileira De Rinossinusite; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil; **Micromedex:** Micromedex; **GAS:** Guideline americano de sinusite; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos; **EPOS:** European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children;

É importante ressaltar que a bula BR apresenta sempre uma dose fixa para amoxicilina, não considerando quaisquer outros parâmetros como peso corporal ou idade do paciente e o BNFC normalmente considera a idade para a definição da dose.

Conforme apresentado nos quadros de 2 a 4, as diretrizes, consensos e manuais, geralmente, indicam uma dose específica (DE) para as doenças abordadas nesse trabalho, enquanto que as monografias, formulários e bulas, apresentam DE ou dose geral do fármaco (DG) que pode ser indicada para diversas patologias. Contudo, não foi observada uniformidade para dose nas fontes que a apresentaram uma ou outra classificação. A idade mínima para uso foi informada em 51,2% das fontes, sendo menos recorrente nas fontes nacionais. A duração do tratamento esteve presente em 66,7% dos fármacos indicados nas fontes e foi consensual apenas para faringotonsilite.

Quadro 2-Comparação em relação aos itens de prescrição entre os documentos nacionais e estrangeiros analisados para faringotonsilite

Documento	Fármacos que apresentam posologia para cada documento *primeira escolha	Dose expressa por	Idade inicial para uso	Dose máxima diária	Tempo de duração do tratamento	Dose
MS	Pen V <b>Pen Benz*</b> Amoxicilina Azitromicina Eritromicina Claritromicina Clindamicina	Pen V e a Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal  Demais = peso	NI	Pen V e Pen Benz = dose fixa Amoxi = 1g Eritro = 2g Azitro e claritro = 500mg Clindamicina = 1,8g	Pen Benz = dose única Azitro = 5 dias Demais = 10 dias	DE
SBMT	<b>Pen V*</b> Pen Benz Amoxicilina Cefalexina Azitromicina Eritromicina	Pen V e a Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal  Demais = peso	NI	Pen V e Pen Benz = dose fixa Amoxi = NI Cefalex e eritro: 1g Azitromicina: 500mg	Pen Benz = dose única Azitro = 5 dias Demais = 10 dias	DE
GIVAS	<b>Pen Benz*</b> <b>Amoxicilina*</b> Amox+clav Macrolídeos Cefalosporinas Clindamicina	Pen Benz = dose fixa Amoxi e amox+clav: peso Demais fármacos: não aborda posologia	NI	NI	Pen Benz = dose única Amoxi e amox+clav = 7 a 10 dias Demais = NI	DE
DBFR	Pen V Pen Benz Amoxicilina Ampicilina Azitromicina Eritromicina Clindamicina	Pen V e Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal  Demais = peso	NI	NI	Pen Benz = dose única Azitro = 3 dias Demais = 10 dias	DE



<b>FTN</b>	Pen Benz Amoxicilina Cefalexina Eritromicina Clindamicina	Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal Eritro: neonatos = peso; outros = idade. Demais = peso	NI	Pen Benz = dose fixa Cefalex = 4g Eritro = Acima de 8 anos, máximo 4g Demais = NI	Pen Benz = dose única Clinda = 7 a 10 dias Demais = NI	Pen Benz = DE Demais = DG
<b>BULA BR</b>	Pen V Pen Benz Amoxicilina Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Eritromicina Claritromicina Clindamicina	Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal Amoxi = dose fixa Clinda = NA Demais = peso	Pen V = uso pedi acima de 5 anos Amoxi = uso pedi acima de 2 anos Claritro = uso pedi acima de 6 meses Clinda = uso adulto Demais = uso ped	Pen Benz e amox= dose fixa Azitro: 500mg Eritro e Claritro = 1g Clinda = NA Demais = NI	Pen Benz = dose única Azitro= 3 dias Claritro = 5 a 10 dias Amoxi = NI Clinda = NA Demais = 10 dias	Amox = DG Cefalex = DG Claritro = DG Clinda = NA Demais = DE
<b>AHA</b>	<b>Pen V *</b> <b>Pen Benz*</b> Amoxicilina Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Claritromicina Clindamicina	Pen V e Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal Cefalex e cefadrox = NI Demais = peso	NI	Pen V e Pen Benz = dose fixa Amoxi = 1g Azitro e Claritro = 500mg Clinda = 1,8g Cefalex e cefadrox = NI	Pen Benz = dose única Azitro = 3 dias Demais = 10 dias	DE
<b>IDSA/AAFP</b>	<b>Pen V *</b> <b>Pen Benz*</b> <b>Amoxicilina*</b> Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Claritromicina Clindamicina	Pen V e Pen Benz = dose fixa por faixa de peso corporal Demais = peso	NI	Pen V e Pen Benz = dose fixa Amoxi, cefalex, cefadrox = 1g Azitro e claritro = 500mg Clinda = 1,8g	Pen Benz = dose única Azitro = 3 dias Demais = 10 dias	DE

Continuação

<b>BULA RU</b>	Pen V Amoxicilina Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Eritromicina Claritromicina Clindamicina	Pen V: dose fixa por faixa etária Eritro = Crianças até 8 anos = peso; acima de 8 anos = dose fixa Demais = peso	Pen V e clinda = uso pedi acima de 1mês Amoxi, azitro e claritro = uso pedi acima de 6 meses Demais = NI	Pen V = dose fixa Azitro = 500mg Claritro = 1g Demais = NI	Azitro = 3 dias Amoxi, eritro e clinda = NI Claritro = 5 a 10 dias Demais = 10 dias	Amoxi = DE Cefadro = DE Demais = DG
<b>Micromedex</b>	Pen V Pen Benz Amoxicilina Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Eritromicina Claritromicina Clindamicina	Pen V e Pen Benz = Dose fixa por faixa de peso corporal Demais = peso	Pen V = uso aprovados para maiores de 12 anos Claritro = uso pedi acima de 6 meses Cefalex = uso pedi acima de 1 ano Azitro = uso pedi acima de 2 anos Amoxi = uso não aprovado pelo FDA para faringite streptocócica Demais: uso ped	Pen V e Pen Benz = Dose fixa Amoxi = 1g Cefalex, cefadro, eritro = 4g Azitro = 500mg Clinda = 2,7g Claritro = NI	Pen Benz = dose única Cefalex = 7 a 14 dias Azitro: 5 dias Clinda e eritro = NI Demais = 10 dias	Clinda = DG Eritro = DG Demais = DE
<b>BULA EUA</b>	Pen V Pen Benz Amoxicilina Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Claritromicina Eritromicina Clindamicina	Pen V = dose fixa Pen Benz = dose fixa por faixa de peso Demais = peso	Pen V = uso ped acima de 12 anos Pen Benz e clinda = uso pedi Amoxi = uso ped acima de 3 meses Azitro = uso ped acima de 2 anos Demais = NI	Pen V e Pen Benz = dose fixa Eritro= 4g/dia Claritro = 1g Demais = NI	Pen Benz = dose única Pen V, Amoxi, cefalex cefadro, eritro, claritro e clinda= mínimo de 10 dias Azitro = 5 dias	Pen V = DE Pen Benz = DE Amoxi = DE Cefadro= DE Azitro = DE Demais = DG

Continuação

<b>BNFC</b>	Pen V Amoxicilina Cefalexina Cefadroxila Azitromicina Eritromicina Claritromicina	Azitro e Claritro = peso Demais = dose fixa por faixa etária	Pen V = uso pedi acima de 1 mês Amoxi e Cefalex = uso pedi acima de 7 dias Azitro = uso pedi acima de 6 meses Cefadrox = uso ped acima de 6 anos Eritro e Claritro = uso pedi	Azitro = 500mg Claritro = NI Demais = dose fixa	Azitro = 3 dias. Demais = NI  Observação no texto do documento: A duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento.	DG
<b>WHOFC</b>	Pen V Pen Benz Amoxicilina Cefalexina Eritromicina Clindamicina	Pen V, Cefalex e Clinda = peso Pen Benz = Dose fixa por faixa de peso corporal Amoxi e Eritro = Dose fixa por faixa etária	Pen V: uso pedi Clinda = Uso pedi acima de 14 dias, se via oral e acima de 1 mês, se injetável. Demais fármacos: NI	Pen V: 2g Pen Benz, amoxi e eritro = dose fixa Clinda = 1,8g (oral) Cefalex = NI	Pen Benz = dose única Demais = NI  Observação no texto do documento: A duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento.	Pen Benz = DE Demais = DG

**MS:** Ministério da saúde; **DBFR:** Diretriz Brasileira De Febre Reumática; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil; **SBMT:** Sociedade Brasileira de Medicina Tropical; **GIVAS:** Guideline Infecções das Vias Aéreas Superiores **IDSA/AAFP:** Infectious Diseases Society of America/ American Academic of Family Physician **AHA:** American Heart Association; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **Micromedex:** Micromedex Solution®; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children; **NI:** Não informado; **NA:** Não analisado, pois o medicamento não é indicado para a faixa etária avaliada nesse trabalho; **DE:** Dose específica para a doença **DG:** Dose geral para microrganismos sensíveis ao fármaco; **Uso Pedi:** Uso pediátrico;

Quadro 3-Comparação em relação aos itens de prescrição entre os documentos nacionais e estrangeiros analisados para otite média aguda

Documento	Fármacos que apresentam posologia para cada documento *primeira escolha	Posologia expressa por	Idade inicial para uso	Dose máxima diária	Duração do tratamento	Dose
MS	Amoxicilina*	Peso	NI	NI	NI	DE
SBMF	Amoxicilina * Azitromicina	Todos = peso	NI	NI	Amoxi = 7 dias Azitro = 3 dias	DE
SBP	Amoxicilina*	Peso	NI	NI	Amoxicilina: 10 dias	DE
SPSP	Amoxicilina* Amox+clav Axetilcefuroxima Ceftriaxona Clindamicina	Todos = peso	NI	NI	Ceftriax = 3 dias Axetil = NI Demais = 10 dias	DE
FTN	Amoxicilina Amox+clav Ceftriaxona Clindamicina	Todos: peso	Ceftriaxona = Neonatos Demais = NI	Amoxi, amox+clav, clinda = NI Ceftriax = neonatos: 50mg/dia; acima de 1 mês: 2g/dia	Amoxi, amox+clav e ceftriax: NI Clinda = 7 a 10 dias Observação no texto do documento: A duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento.	DG

Continuação

<b>BULA BR</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina Ceftriaxona Clindamicina	Amoxi = dose fixa Amox+clav = *Clavulin = dose fixa por faixa etária ou de peso *Clavulin BD e ES = peso Demais = peso	Amoxi = uso pedi acima de 2 anos Amox+clav: *Clavulin e Clavulin BD = uso pedi acima de 2 meses *Clavulin ES, axetil = pedi acima de 3 meses Clinda = uso pedi acima de 1 mês Azitro e ceftriax = uso pedi	Amoxi e Clavulin = dose fixa Azitro e Axetil = 500mg/dia Demais = NI	Clavulin ES = 10 dias Axetil = usual 7 dias, podendo variar de 5 a 10 dias Azitro = dose única Ceftriax = mínimo de 48 a 72h após cessar febre ou erradicar a bactéria. Demais = NI	Amoxi = DG Amox+clav = -Clavulin: DG -Clavulin BD: DE -Clavulin ES: DE Axetil, Azitro = DE, Ceftriax= DG Clinda= DG
<b>HHS</b>	<b>Amoxicilina*</b>	Peso	NI	NI	NI	DE
<b>AAP</b>	<b>Amoxicilina*</b> Amox+clav Axetilcefuroxima Ceftriaxona Clindamicina	Todos = peso	NI	NI	Ceftriax = 1 a 3 dias Demais fármacos: < 2 anos = 10 dias, 2 a 5 anos = 7 dias > 5 anos = 5 a 7 dias	DE
<b>AHRQ</b>	<b>Amoxicilina*</b> Amox+clav Azitromicina	Todos = peso	NI	NI	Amoxi = 5 a 10 dias Amox+clav = 10 dias Azitro = 3 dias	DE
<b>Micormedex</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina Ceftriaxona Clindamicina	Todos = peso	Amoxi e clinda = uso não aprovado pelo FDA para OMA Amox+clav e ceftriax = uso pedi Axetil = uso pedi acima dos 3 meses Azitro: uso pedi acima de 6 meses	NI	Amoxi = 5 a 10 dias Amox+clav = 10 dias Axetil e clinda = < 2 anos ou sintomas graves: 10 dias. 2 a 5 anos com OMA leve ou moderada: 7 dias. ≥ 6 anos com sintomas leve a moderado: 5 a 7 dias. Azitro = dose única ou de 3 a 5 dias (dependendo do esquema posológico) Ceftriax = 1 a 3 dias	DE

Continuação

<b>BULA EUA</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Ceftriaxona Azitromicina Clindamicina	Todos = peso	Amoxi, amox+clav, axetil = uso pedi acima de 3 meses Azitro = uso ped acima de 6 meses Ceftriax e clinda = uso ped	Amoxi, amox+clav, Axetil e ceftriax = 1g Azitro e clinda = NI	Amoxi = mínimo de 48 a 72h após cessar febre ou erradicar a bactéria. Amox+clav = Mínimo 10 dias Axetil = 10 dias Ceftriax = dose única Azitro = dose única ou de 3 a 5 dias Clinda = NI	Amoxi = DE Amox+clav = DG Axetil = DE Ceftriax = DE Azitro = DE Clinda = DG
<b>BULA RU</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina Ceftriaxona Clindamicina	Todos = peso	Amoxi e azitro = uso pedi acima de 6 meses Amox+clav = NI Axetil: uso pedi acima de 3 meses Ceftriax = uso pedi Clinda = uso pedi acima de 1 mês	Axetil = 500mg Demais = NI	Amoxi e clinda = NI Amox+clav: até 14 dias Axetil = 7 dias Azitro = 3 dias Ceftriax = 48 a 72 horas após cessar a febre ou erradicar bactéria.	Amoxi = DE Axetil = DE Demais = DG
<b>BNFC</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina Ceftriaxona	Amoxi = dose fixa por faixa etária Ceftriax = 1 mês a 11 anos até 50kg: peso 9 anos a 11 anos com mais de 50kg: dose fixa Demais = peso	Amoxi = uso pedi acima de 7 dias Amox+clav = uso pedi Axetil = uso pedi acima dos 3 meses Azitro = uso pedi acima de 6 meses Ceftriax = uso pedi acima de 1 mês	Amoxi =dose fixa Amox+clav e ceftriax= NI Axetil = 3 meses até 1 ano: 125mg 2 a 11 anos: 250mg Acima de 11 anos: NI Azitro = 500mg	Amoxi, amox+clav, axetil = mínimo 5 dias Azitro = 3 dias Ceftriax = dose única ou 3 dias, se doença grave.	Ceftriax = DE Demais: DG
<b>WHOFC</b>	Amoxicilina Amox+clav Ceftriaxona Clindamicina**	Amox+clav = < 1 ano: peso > de 1 ano: dose fixa por faixa etária Demais = peso	Amoxi e amox+clav = NI Ceftriax = uso pedi Clinda = IV: uso pedi acima de 1 mês; VO: uso pedi	Amoxi = 3g Ceftriax = 1g Demais = NI	A duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento.	Amoxi = DE Amox+clav = DG Ceftriax =DG Clinda = DG

**MS:** Ministério da Saúde; **SBP:** Sociedade Brasileira de Pediatria; **SPSP:** Sociedade de Pediatria de São Paulo; **SBMF:** Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula do Brasil; **Bula RU:** Bula do Reino Unido; **BNFC:** British National Formulary For Children;; **AAP:** American Academic of Pediatrics; **AHRQ:** Agency for Healthcare Research and Quality; **HHS:** Department of Health & Human Services; **Micromede:** Micormedex Solution®; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos da América; **BNFC:** British Formulary for Children **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children; **NI:** Não informado; **DE:** Dose específica para a doença; **DG:** Dose geral para microorganismo sensível ao fármaco; **Uso Pedi:** Uso pediátrico;

Quadro 4-Comparação em relação aos itens de prescrição entre os documentos nacionais e estrangeiros analisados para rinossinusite

Documento	Fármacos que apresentam posologia para cada documento *primeira escolha	Posologia expressa por	Idade inicial para uso	Dose máxima diária	Duração do tratamento	Dose
MS	<b>Amoxicilina*</b> Amoxicilina com inibidor de betalactamases, Axetilcefuroxima SMX+TMP Ceftriaxona Azitromicina	Todos = peso	NI	NI	Ceftriax e azitro = 5 dias para Demais = 10 a 14 dias	DE
SBP	<b>Amoxicilina*</b>	Amoxi = peso	NI	NI	Amox = 7 a 10 dias	DE
SPSP	<b>Amoxicilina*</b> Amoxi+clav, Ceftriaxona	Todos = peso	NI	NI	NI	DE
DBR	<b>Amoxicilina*</b> Amox+clav Ceftriaxona SMX+TMP Macrolídeos	Todos = peso	NI	NI	Ceftriax = 5 dias Demais = 10 a 14 dias	DE
FTN	Amoxicilina Amoxi+clav Ceftriaxona SMX+TMP Azitromicina Claritromicina	Todos = peso	Ceftriaxona: neonatos Demais: NI	Ceftriaxona: neonatos: 50mg/dia; acima de 1 mês: 2g/dia Demais fármacos: NI	NI	Amoxicilina: DG Amox+clav: DG Ceftriaxona: DG SMX+TMP: DG

Continuação

<b>BULA BR</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima SMX+TMP Ceftriaxona Azitromicina Claritromicina	Amoxicilina: Dose fixa Demais = peso	Amoxi = Uso pedi acima de 2 anos Amoxi+clav = Uso pedi acima de 2 meses Axetil = Uso pedi acima de 3 meses SMX+TMP = Uso pedi acima de 6 semanas Ceftriax = Uso pedi Azitro e Claritro = Uso pedi acima de 6 meses	Amoxi = dose fixa Amox+clav, Ceftriax e SMX+TMP: NI Axetil = 250mg/dia Azitro = 500mg Claritro = 1g	Amoxi, amox+clav e axetil = NI SMX+TMP: Mínimo 5 dias. Ceftriax = mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre erradicação da bactéria. Azitro = 3 ou 5 dias (esquema posológico variável) Claritro = 5 a 10 dias	Axetil = DE Demais = DG
<b>GAS</b>	<b>Amoxicilina*</b> Amox+clav Ceftriaxona	Todos = peso	Amoxi = Uso pedi acima de 2 anos Amox+clav = Uso pedi Ceftriax = NI	Amoxi e amox+clav = 4g Ceftriax = NI	Amoxi = No mínimo 10 dias Amox+clav = No mínimo 10 dias Ceftriax = dose única	DE
<b>EPOS</b>	<b>Amoxicilina*</b>	Amoxicilina: peso	NI	NI	7 a 10 dias	DE
<b>BULA RU</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina e Claritromicina	Todos = peso	Amoxi, azitro e claritro = uso pedi acima de 6 meses Amox+clav = NI Axetil = Uso pedi acima de 3 meses	Amoxi e azitro = NI Amox+clav: 2,4g (referente à amoxicilina) Axetil = 250mg Claritro = 1g	Amoxi = NI Amox+clav: até 14 dias Axetil = 7 dias Azitro = 3 dias Claritro = 5 a 10 dias	Amoxi = DE Amox+clav: DG Axetil = DE Azitro = DG Claritro = DG
<b>Micromedex</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina e Claritromicina	Todos = peso	Amoxi e amox+clav = uso pedi Axetil = uso pedi acima de 3 meses Azitro e claritro = uso pedi acima de 6 meses	Amoxi, amox+clav e claritro = NI Axetil = 1g/ dia Azitro = 500mg/dia	Amoxi e amox+clav = NI Axetil e claritro = 10 dias Azitro = 3 dias	Amoxi = DG Demais = DE



Continuação

<b>BULA EUA</b>	Amoxicilina Amox+clav Axetilcefuroxima Azitromicina Claritromicina	Todos = peso	Amox, amox+clav, axetil = uso pedi acima de 3 meses Azitro e claritro = uso ped acima de 6 meses	Axetil, claritro = 1g/dia Demais = NI	Amox = mínimo de 48 a 72h após cessar febre ou erradicar a bactéria. Amox+clav, axeti, claritro = 10 dias Azitro = 3 dias	Amox = DE Amox+clav = DG Axetil = DE Azitro = DE Claritro = DG
<b>BNFC</b>	Amoxicilina Amox+clav Ceftriaxona Axetilcefuroxima SMX+TMP e Azitromicina.	Amoxi e SMX+TMP = dose fixa por faixa etária Axetil = Demais = peso	Amox = uso pedi acima de 7 dias Amox+clav = uso pedi Ceftriax = uso pedi acima de 1 mês Axetil = uso ped acima de 3 meses SMX+TMP: uso pedi acima de 6 semanas Azitro = uso pedi acima de 6 meses	Amoxi e SMX+TMP = dose fixa Amox+clav = NI Axetil = até 1 ano: 125mg/dose Acima de 2 anos: 250mg/dose Ceftriax = 1g por dose Azitro = 500mg	Amoxi, amox+clav, axetil e SMX+TMP = NI Ceftriax = 2 dias Azitro = 3 dias A duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento	DG
<b>WHOFC</b>	Amoxicilina Amox+clav Ceftriaxona SMX+TMP	Amoxi = Dose fixa por faixa etária Amox+clav = -menores de 1 ano: peso -acima de 1 ano: dose fixa por faixa etária Ceftriax e SMX+TMP =peso	Amoxi e amox+clav = NI Ceftriax = uso pedi SMX+TMP = uso pedi acima de 6 semanas	Amoxi = dose fixa Amox+clav: dose fixa ou peso Ceftriax = 1g SMX+TMP: 320mg (referente à trimetropima)	NI A duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento	DG

**MS:** Ministério Da Saúde; **SBP:** Sociedade Brasileira De Pediatria; **SPSP:** Sociedade De Pediatria De São Paulo; **DBR:** Diretriz Brasileira De Rinosinusite; **FTN:** Formulário Terapêutico Nacional; **Bula BR:** Bula Brasil; **Micromedex:** Micromedex Solution®; **GAS:** Guideline americano de sinusite; **EPOS:** European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps; **Bula RU:** Bula Reino Unido; **Bula EUA:** Bula Estados Unidos; **BNFC:** British National Formulary For Children; **WHOFC:** World Health Organization Formulary for Children; **DE:** Dose específica para a doença; **DG:** dose geral para microrganismos sensíveis ao fármaco; **Uso Pedi:** Uso pediátrico;

## 5.2 Faringotonsilite

Medicamentos indicados: Dentre as diversas opções terapêuticas encontradas para faringotonsilite, a classe das penicilinas foi a mais indicada, com destaque para penicilina V (Pen V), penicilina benzatina (Pen benz) e amoxicilina. Foram citados também azitromicina, eritromicina, claritromicina, cefalexina, cefadroxila e clindamicina.

Dose: As diferenças entre as posologias preconizadas pelos diversos documentos para cada um dos fármacos são mostradas nos gráficos 1, 2 e 3. Para a Pen V, o WHOFC se destaca apresentando doses maiores que as demais fontes e esta diferença vai se acentuando com o aumento do peso. (Gráfico 1)

Para Pen benz há um consenso entre diversas fontes tanto nacionais quanto estrangeiras para a posologia de 600.000UI para crianças com peso abaixo de 27kg e 1.200.000UI para aquelas com 27kg ou mais, por via intramuscular, em dose única. Divergem desta orientação, a bula BR, bula EUA e o *Micromedex*® que apresentam doses inferiores e o GIVAS e a DBRF que apresentam doses intermediárias (Gráfico 2)

A amoxicilina foi menos citada como primeira escolha do que as demais penicilinas. A maioria das fontes indica uma dose média de 50mg/kg/dia (Gráfico 3). As fontes AHA, IDSA/AAFP, *Micromedex*® e MS acrescentam a informação de dose máxima (1000mg/dia).

Para a maioria dos fármacos (64,2%), as fontes orientam calcular a dose a partir do peso do paciente. Para a pen V, 63,3% das fontes expressa a dose em faixas de peso corporal, 9,1% orienta utilizar o peso para calcular a dose e 18,2% considera a faixa etária do paciente para definição da dose. Já para a Pen Benz, 90,1% das fontes analisadas apresenta a posologia por faixa de peso. Para a amoxicilina há prevalência do peso corporal para a definição da dose, entretanto a Bula BR considera dose fixa e o BNFC e o WHOFC consideram a idade do paciente. A forma da apresentação da dose (dose fixa, peso individual ou faixa etária) resulta em diferentes doses, como exemplificado nos gráficos 3, 4 e 5.

A dose máxima para faringotonsilite foi encontrada em 53,7% dos documentos que expressam a posologia de acordo com o peso do paciente.

Essa informação é menos frequente nas posologias apresentadas nas fontes nacionais (44,8%), quando comparada com as estrangeiras (60,5%). Para os fármacos de primeira escolha (Pen V e Pen Benz), não há dados de dose máxima para crianças, possivelmente porque a posologia é apresentada como dose fixa ou faixa de peso corporal ou faixa etária do paciente. Para a amoxicilina, considerando somente as fontes que utilizam o peso do paciente para o cálculo da dose, a dose máxima de 1g/dia foi consensual. Contudo em mais da metade das fontes (60%), principalmente nas nacionais, esta informação estava ausente. O FTN, a DBFR e o GIVAS não apresentam esse dado para nenhum dos fármacos.

Idade mínima para uso: das fontes analisadas, 39,8% apresentaram idade mínima para uso. Considerando-se somente fontes brasileiras, apenas a bula informa a idade mínima para uso de todos os fármacos, representando 16,6%. Já 28,6% das fontes estrangeiras, informam esse dado para todos os fármacos, 42,8% informam a idade mínima para uso para alguns fármacos e 28,6% não informam esse dado para nenhum fármaco.

Duração do tratamento: A informação sobre a duração do tratamento consta para 73,7% dos fármacos indicados nas fontes analisadas. Considerando somente as fontes nacionais, essa informação está presente em 77,5%. Enquanto que nas fontes estrangeiras esse percentual foi de 70,9%. Houve consenso na recomendação de dose única para Pen Benz e 10 dias de tratamento para Pen V e amoxicilina. O FTN, o BNFC e o WHOFC não apresentam essa informação em nenhuma das monografias analisadas. As duas últimas fontes, porém, ressaltam que a duração da terapia depende da natureza da infecção e da resposta ao tratamento.

### 5.3 Otite Média

Medicamentos indicados: As fontes analisadas foram concordantes em relação à escolha da amoxicilina como fármaco de primeira linha para o tratamento da OMA, contudo, houve divergência quanto à posologia indicada (Gráfico 4). Destaca-se que, segundo o *Micromedex*®, a amoxicilina não possui

uso aprovado para OMA. Outros fármacos citados são amoxicilina + clavulanato de potássio, axetilcefuroxima, ceftriaxona, clindamicina e azitromicina.

Dose: As fontes MS, AAP, HHS e *Micromedex*® orientam o uso de amoxicilina em altas doses (80 a 90/mg/dia) para OMA, quando comparadas às demais fontes ou outras doenças infecciosas. A amoxicilina em associação com clavulanato de potássio também aparece como opção nos casos em que o paciente já fez uso de amoxicilina nos últimos 30 dias. Assim como para amoxicilina monofármaco, altas doses são recomendadas pelas mesmas fontes relacionadas acima. Nesta associação, a dose de clavulanato é fixa para quaisquer doses de amoxicilina, variando entre as seguintes proporções que estão disponíveis para comercialização: 4:1; 7:1 e 14:1.

Para azitromicina a dose foi de 30mg/kg com opção de dose única ou dividida em 3 dias seguidos. No entanto, mais da metade dos documentos não a considera como opção de tratamento para OMA. A associação SMX+TMP teve recomendação de uso para OMA somente pela SBP e SBMF dentre todas as fontes avaliadas. A ceftriaxona é citada por quase todas as fontes pesquisadas, exceto pela SBMF. As fontes MS, SBP, HHS, AHRQ apenas a mencionam como alternativa terapêutica e não apresentam posologia, as demais fontes têm indicação de dose média de 50mg/kg com predomínio de 3 dias de tratamento.

A informação de dose máxima indicada para crianças foi apresentada em apenas 22,6% das opções de tratamento, sendo que 89,3% delas consideram o peso do paciente para o cálculo da dose. Ainda que em baixos percentuais, a dose máxima é mencionada mais vezes nas posologias das fontes estrangeiras (26,5%) do que nas nacionais (15,8%). Para a amoxicilina, fármaco de primeira escolha, o BNFC e a Bula BR apresentam posologia em dose fixa e, portanto, não apresentam dados de dose máxima. Para os que consideram o peso para o cálculo da dose, somente o WHOFC informa dose máxima permitida.

Idade mínima para uso: 51,8% das fontes apresentam idade mínima para uso, sendo todas elas bulas ou monografias. Para o fármaco de primeira escolha algumas estabelecem 7 dias (BNFC), outras acima de 6 meses (bula RU) ou ainda acima de 2 anos (bula BR).

Duração do tratamento: Este dado consta para 66,7% dos fármacos

avaliados. Quando considerado somente o fármaco de primeira escolha, esse percentual diminuiu para 57,1%. Considerando as fontes nacionais e estrangeiras separadamente, as fontes estrangeiras apresentam esse dado para 77,8% dos fármacos indicados. Enquanto nas nacionais, esse percentual é de apenas 47,6%. O tempo de duração do tratamento varia entre 5 e 10 dias para a amoxicilina e o tratamento mais curto é mais comumente indicado pelas fontes estrangeiras.

#### *5.4 Rinossinusite Bacteriana aguda*

Medicamentos indicados: Nos documentos analisados para o manejo da rinossinusite bacteriana, foi observado uma grande diversidade de antibióticos com possibilidade de emprego no tratamento da infecção. No entanto, a amoxicilina apareceu em todos os documentos como o fármaco de primeira escolha, seguida da sua associação com clavulanato de potássio. O uso das demais classes de antibióticos é direcionado para pacientes alérgicos a penicilinas. Nesse caso, tem-se a recomendação de macrolídeos (azitromicina e claritromicina) ou sulfametoxazol + trimetoprima (SMX+TPM). Quanto ao uso de cefalosporinas de segunda e terceira geração (axetilcefuroxima e ceftriaxona), para alérgicos a penicilinas, não há consenso entre os documentos, mas a maior parte deles considera seguro o uso dessa classe para alérgicos.

Dose: As doses indicadas para a amoxicilina variaram de 20mg a 90mg/kg/dia divididas em 2 ou 3 vezes. A dose prevalente foi de 45mg/kg/dia quando considerava o peso do paciente para sua definição. A bula do medicamento referência Amoxil® 50mg/ml, o WHOFC e o BNFC apresentaram dose fixa por faixa etária, variando de 125mg até 250mg 3 vezes ao dia, sem considerar o peso do paciente (Gráfico 5). A amoxicilina em associação com clavulanato de potássio teve indicação para casos com riscos de resistência.

Para ceftriaxona, o FTN e a bula do medicamento referência Rocefin® apresentam uma faixa de 20 a 80mg/kg/dia e o WHOFC chega a indicar até 100mg/kg /dia sendo a dose mais alta aplicável somente em casos graves; os demais documentos que relacionam a ceftriaxona para o tratamento da rinossinusite aguda, indicam a posologia de 50mg/kg/dia por 5 dias.

Para a associação SMX+TPM, somente o BNFC teve posologia diferente da considerada nas demais fontes (30mg/kg+6mg/kg/dia), apresentando dose fixa por faixa etária. Para os macrolídeos, a dose é generalizada para a classe, 10 a 15mg/kg/dia. Entretanto, azitromicina aparece com maior ênfase e informações do que a claritromicina. Em relação às fontes brasileiras, a recomendação dada no documento do MS e na bula do medicamento é uma dose de ataque de 10mg/kg no primeiro dia de tratamento e de 5mg/kg nos 4 dias subsequentes, já as demais apresentam dose geral para macrolídeos para o tratamento da rinosinusite bacteriana aguda. Nas fontes estrangeiras há consenso da dosagem de 10mg/kg durante 3 dias. A azitromicina não tem indicação para tratar doenças do trato respiratório nas fontes GAS, FTN e WHOFC.

Considerando-se as posologias de todos os antimicrobianos indicados para rinosinusite bacteriana aguda nas fontes analisadas, verificou-se que 93,0% delas são apresentadas considerando o peso do paciente e apenas 34,6% informam a dose máxima que um paciente pediátrico pode receber. Contudo, há uma diferença relevante entre as fontes nacionais e estrangeiras, pois esta informação está presente em 14,8% e 56,0%, respectivamente. Para a amoxicilina, fármaco de primeira escolha, 78,6% das posologias são expressas em relação ao peso corporal do paciente e diferem da Bula BR que apresenta dose fixa.

Idade inicial para uso: Mais da metade das fontes (57,9%) não apresenta esse dado. Destaca-se o baixo índice da informação nas fontes nacionais, constando apenas nas bulas do medicamento referência e em uma monografia do FTN. Para amoxicilina, a bula BR e o GAS estabelecem como idade mínima para uso, 2 anos de idade. Já o *Micromedex*®, não estabelece idade mínima e refere apenas que o medicamento é de “uso pediátrico”.

Duração do tratamento: Considerando-se a posologia de todos os fármacos citados nas fontes, para 59,6% deles há a informação da duração do tratamento. Quando avaliadas de forma isolada, as fontes nacionais apresentaram esse dado em 57,1% das posologias dos fármacos e para estrangeiras em 62,1%. Para amoxicilina o tratamento pode durar de 7 a 14 dias,

no entanto, metade das fontes não informam esse dado.

### 5.5 Fontes de informação

De forma geral, as fontes analisadas para as três doenças avaliadas citaram principalmente referências classificadas como artigos de revisão e estudos experimentais, seguidos dos formulários e listas oficiais e consensos, diretrizes e manuais para embasar seus dados, como mostra a tabela 1. Para faringotonsilite, os artigos de revisão (28,6%) e estudos experimentais (32,6%) foram os mais utilizados para fundamentar a elaboração dos documentos. Contudo, nenhuma fonte nacional citou estudos experimentais como referência. Já para otite média aguda e rinossinusite, o grupo dos consensos, diretrizes e manuais foi mais citado, representando 30,4% e 31,6%, respectivamente. As fontes estrangeiras analisadas para rinossinusite não utilizaram nenhuma referência do tipo consensos, diretrizes e manuais. Observou-se também que a bula do medicamento foi a referência menos citada (3,3%) em todas as fontes analisadas.

Tabela 1-Tipo de referência utilizada nas fontes nacionais e estrangeiras analisadas para cada doença estudada.

Tipo de Referência	Fontes analisadas						Total
	Faringotonsilite		Otite Média Aguda		Rinossinusite		
	n (%)	Nac : Est	n (%)	Nac : Est	n (%)	Nac :Est	
<b>Artigo de revisão</b>	14 (28,6)	9 : 5	2 (8,7)	2 : 0	2 (10,5)	2 : 0	18
<b>Artigo– Estudo Experimental</b>	16 (32,6)	0 : 16	2 (8,7)	2 : 0	1 (5,3)	1 : 0	19
<b>Artigo–Estudo Observacional</b>	3 (6,0)	0 : 3	4 (17,4)	0 : 4	2 (10,5)	0 : 2	9
<b>Bula do medicamento</b>	2 (4,1)	0 : 2	0	0 : 0	1 (5,3)	0 : 1	3
<b>Consenso, Diretrizes e Manuais</b>	2 (4,1)	2 : 0	7 (30,4)	2 : 5	6 (31,6)	6 : 0	15
<b>Formulários e Listas Oficiais</b>	6 (12,3)	2 : 4	5 (21,7)	2 : 3	5 (26,3)	2 : 3	16
<b>Livros e Bases de dados</b>	6 (12,3)	3 : 3	3 (13,0)	2 : 1	2 (10,5)	1 : 1	11
<b>Total</b>	49		23		19		91

Nac : Est: Proporção de fontes nacionais e estrangeiras.

Entre as fontes analisadas, quatro foram citadas nas demais referências utilizadas neste trabalho. Para faringotonsilite, o documento da American Heart Association (AHA) foi citado em três outros documentos, sendo eles DBFR, MS e *Micromedex*®. Para OMA, o documento da American Academy of Pediatrics (AAP) foi referenciado em três documentos (AHQR, HS e *Micromedex*®), todos estrangeiros. Já para rinossinusite, não houve predomínio de nenhuma fonte utilizada como referência.

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



## 6. Discussão

Nosso estudo mostrou que há diferenças em relação às informações necessárias para a prescrição de antimicrobianos nas fontes analisadas. As principais divergências se deram na dose sugerida, idade mínima para uso e duração do tratamento. Contudo, viu-se que há concordância entre as fontes sobre a terapia de primeira escolha para faringotonsilite, otite média aguda e rinosinusite aguda, sendo a classe das penicilinas a mais frequentemente recomendada.<sup>75; 76; 77</sup>

As penicilinas pertencem à classe dos beta-lactâmicos e são considerados fármacos bastante seguros para o uso em crianças.<sup>78</sup> A diretriz da *American Academy Of Pediatrics* para o tratamento de rinosinusite, documento analisado nesse estudo, justifica que a recomendação da amoxicilina como fármaco de primeira escolha para esta condição e outras doenças do trato respiratório, baseia-se na sua eficácia, segurança, palatabilidade, baixo custo e espectro de ação relativamente estreito.<sup>74</sup> O perfil favorável em relação à segurança faz com que na prática sejam prescritas em doses acima das recomendadas, como observado por Metsvaht e colaboradores 2015. Para antibióticos considerados menos seguros, como o meropenem, por exemplo, ao contrário, foi mais frequente a prescrição de doses dentro da faixa recomendada.<sup>6</sup>

Grandes variações na posologia de antimicrobianos para pediatria já foram observadas em estudos realizados em outros países, especialmente na neonatologia.<sup>6; 7; 52</sup> Leroux e colaboradores em 2015 relataram 444 regimes de doses diferentes para 41 antimicrobianos em estudo que envolveu 56 Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal.<sup>79</sup> Contudo, outro estudo, também europeu, demonstrou que dos hospitais que utilizam diretrizes próprias, 71% são derivadas de diversas fontes (diretrizes estrangeiras, nacionais e locais) para prescrição de antibióticos.<sup>80</sup>

No Brasil, Del Fiol e colaboradores mostraram grande disparidade nas doses de amoxicilina utilizadas para infecções do trato respiratório superior na atenção primária em São Paulo, variando de 8,2 a 91,2mg/kg/dia. Além disso,

50,0% das doses estavam abaixo dos padrões recomendados (50 mg/kg/dia) e 25,64% sequer chegaram a 40 mg/kg/dia.<sup>81</sup> As simulações realizadas no presente estudo em relação à dose diária, mostram diferenças evidentes para os três problemas de saúde estudados dependendo da fonte de informação utilizada (Gráficos de 1 a 5). De acordo com o gráfico 3, por exemplo, uma mesma criança de 2 anos de idade, com aproximadamente 12 kg, pode receber uma dose de 488 mg/dia de amoxicilina se for considerado seu peso ou uma dose de 750 mg/dia se a fonte indica dose fixa. Considerando os documentos nacionais, essa diferença é ainda maior para uma criança de 10 anos de idade com aproximadamente 31 kg, que pode receber uma dose de 562,5mg/dia, se for considerada a dose fixa indicada na bula BR ou uma dose de 1.716 mg/dia se for considerado seu peso, conforme indica o FTN.

Além do perfil de segurança favorável, a grande variação observada nas fontes de informação em relação às doses de algumas penicilinas e à forma de expressá-las observada no presente estudo pode estar contribuindo para a amplitude de doses observadas na prática. Dessa forma, nos últimos anos, o termo farmacometria ganhou popularidade, pois engloba a análise de dados de PK/PD usando técnicas de modelagens e simulações para fazer inferências sobre dosagem ideal para utilização em ensaios ou na prática clínica.<sup>82</sup> Muitos artigos citam estudos de PK/PD para o estabelecimento da dose mais adequada para a pediatria, tendo em vista a dificuldade da realização de ensaios clínicos com essa população o que propicia a prática de prescrição *off-label* para pediatria.<sup>7; 83; 84</sup> Outra aplicação com grande potencial para os modelos de PK/PD é no ajuste de dose, tendo em vista os índices crescentes de obesidade infantil. Alterações farmacocinéticas clinicamente significativas já foram encontradas em crianças obesas quando comparadas a não obesas, resultando em diferenças substanciais na exposição do paciente ao fármaco de interesse.<sup>82; 85</sup>

A diferença observada em relação a posologia recomendada pelas diversas fontes favorece o uso *off-label*. O percentual de prescrições *off-label* de antibióticos na pediatria varia entre 1 a 94% e a amoxicilina e a ampicilina foram os antibióticos mais frequentemente indicados, sendo a dose prescrita de forma *off-label* (sobredose) em até 96% dos casos, conforme revisão sistemática

realizada por Tansarli e colaboradores em 2012.<sup>31</sup> Estudo realizado no Brasil, também mostrou que a prática da prescrição na Atenção Primária à Saúde está relacionada a alto índice de prescrição *off-label* de dose (38,8%), de idade (31,5%) e de frequência de administração (29,3%). Com relação à prescrição *off-label* de dose, foi mais frequente a sobredose (93,3%) do que a subdose (6,7%).<sup>86</sup> É importante salientar que para avaliação de uso *off-label* são considerados os dados de registro, ou seja, as bulas aprovadas pela autoridade sanitária. Em nossos resultados, a bula BR apresentou doses predominantemente mais baixas que a bula dos EUA e a bula RU para as todas as penicilinas consideradas primeira escolha para o tratamento das três doenças estudadas, o que, de certa forma, pode contribuir para o alto percentual observado de *off-label* por sobredose.

A utilização de doses diferentes das recomendadas também pode estar relacionada a taxas de resistência aos antimicrobianos frente aos principais agentes etiológicos das doenças avaliadas nesse estudo. Entretanto, atualmente, sabe-se que as cepas do principal microrganismo causador da faringotonsilite, *Streptococcus pyogenes* (estreptococo beta-hemolítico), ainda mantêm completa sensibilidade à penicilina tanto nos países da América Latina quanto nos Estados Unidos e na Europa.<sup>87; 88; 89</sup> A maior preocupação se dá pelo fato de que se a resistência à penicilina surgir, poderá comprometer gravemente o tratamento das infecções invasivas por ele causada, uma vez que outras alternativas para esses casos, como os macrolídeos, já apresentam taxas de resistência.<sup>90; 91</sup>

Um dos principais patógenos da OMA e da rinosinusite aguda, *Streptococcus pneumoniae*, apresenta cepas resistentes à penicilina e suas taxas de resistência variam consideravelmente entre os estados dos EUA e entre os países da Europa, podendo variar de 1 a 5% em países como Reino Unido, Alemanha, Áustria, Noruega e Suécia, bem como de 25 a 50% na Espanha, França, Grécia e Israel.<sup>92; 93</sup> A América do Sul é uma das regiões mais afetadas pela resistência à penicilina, de acordo com dados da vigilância epidemiológica do grupo Sistema Regional de Vacinas (SIREVA).<sup>94</sup> Segundo um estudo de Neves *et. al*, os pneumococos resistentes à penicilina representaram 27,3% dos

isolados coletados da região nasofaríngea de crianças menores de 6 anos na emergência de um hospital pediátrico e a resistência à penicilina foi fortemente associada aos sorotipos 14 e 23F.<sup>95</sup>

Outro importante patógeno da otite média aguda e da rinosinusite é o *Haemophilus influenzae*. Ele, sabidamente, apresenta mecanismos de resistência a penicilinas, como a produção de beta-lactamases que degradam as penicilinas e mutações na sua proteína ligante a penicilinas (PBP3).<sup>96; 97</sup> Além disso, as cepas que apresentam esses dois mecanismos de resistência, acabam trazendo maiores problemas, tendo em vista que elas são resistentes não só a penicilinas, bem como a penicilinas associadas a inibidores de beta-lactamase como a amoxicilina + clavulanato de potássio.<sup>98</sup>

Um estudo que avaliou o perfil de sensibilidade de *H. influenzae* frente a diversos antimicrobianos nos EUA e na UE, revelou que as menores taxas de sensibilidade, ou seja, maior resistência foram vistas para claritromicina, ampicilina e SMX+TMP em ambas as localidades.<sup>99</sup> No Brasil, dados de resistência semelhantes a esses foram também encontrados, demonstrando as menores taxas de sensibilidade para penicilinas, tetraciclina e SMX+TMP.<sup>100; 101</sup> Ainda que *S. pneumoniae* e *H. influenzae* apresentem resistência frente às penicilinas, elas ainda são a primeira escolha para o tratamento dessas doenças tendo em vista seu amplo espectro que abrange os seus principais patógenos, uma vez que o tratamento é realizado de forma empírica.<sup>69</sup> Também é válido ressaltar que subdoses de antimicrobianos induzem mutação, indução e expressão de genes que promovem a resistência bacteriana e a indesejada falha terapêutica.<sup>102; 103</sup>

A resistência microbiana e os custos decorrentes são motivos importantes para se otimizar o uso dos antimicrobianos. Um estudo de revisão demonstrou que o custo adicional da resistência aos antibióticos em serviços de saúde nos EUA é de aproximadamente \$20 bilhões por ano em hospitais.<sup>104</sup> Estima-se que as complicações associadas à resistência aos antibióticos custam €9 bilhões anualmente na Europa.<sup>105</sup>

Em nosso estudo houve uma ampla variação para a idade mínima para utilização dos fármacos indicados para as doenças analisadas. A variação entre

as fontes nacionais e estrangeiras pode ser devido às diferenças na idade dos participantes e na condução dos estudos realizados e apresentados para o registro do medicamento em cada país, de acordo com sua legislação. Porém, observou-se que essa variação também ocorre entre as fontes oriundas de um mesmo país. Nos EUA, a amoxicilina pode ser administrada em crianças de qualquer idade, se considerar o *Micromedex*®, acima de 3 meses se considerar a bula e acima de 2 anos se seguir a recomendação do GAS. No RU, se considerar a bula o uso deve ser apenas para crianças acima de 6 meses, contrário ao informado no BNFC que permite o uso pediátrico acima de 7 dias. As diferentes referências bibliográficas utilizadas nas fontes analisadas podem contribuir para essa variação. A bula de cada país seria a fonte norteadora para essa informação, contudo, conforme mostrado nesse estudo, apenas 3,3% das fontes analisadas à utiliza como referência.

Em relação à duração do tratamento, nossos resultados, mostraram concordância entre as fontes analisadas, sugerindo 10 dias de tratamento para faringotonsilite.<sup>106</sup> Ao passo que, para OMA e rinossinusite, observou-se ausência desta informação ou ressalvas no texto, alertando que a duração é dependente da gravidade da infecção. Ainda não há consenso para a duração da terapia para essas duas doenças, de acordo com a revisão sistemática que analisou as orientações de diretrizes para doenças do trato respiratório em crianças.<sup>77</sup> Nos últimos anos, tem crescido o interesse pela terapia de curso reduzido e um estudo que compara essa terapia com a de longo curso (convencional) identificou evidências de que a terapia de curta duração é tão eficaz quanto cursos mais longos para adultos e crianças atendidas em ambientes ambulatoriais com faringotonsilite e otite média aguda.<sup>107</sup> Uma revisão da *Cochrane*, mostrou que o tratamento de curta duração para faringotonsilite, resultou em melhor adesão, acompanhado, porém, de maiores efeitos colaterais e maiores custos do que terapia padrão de 10 dias de penicilina.<sup>108</sup> Dessa forma, vê-se que a duração da terapia antimicrobiana para esses problemas de saúde está passando por mudanças e, portanto, não é bem definida. A prática baseia-se principalmente em séries de casos retrospectivas e em opiniões de especialistas, pois faltam estudos clínicos que apontem a

duração adequada da terapia com antibióticos.<sup>80</sup>

De forma geral, observou-se que as fontes de informação analisadas não seguem um padrão de informações apresentadas em seu conteúdo. Segundo as recomendações da Drug and Therapeutics Committee Training Course, desenvolvida pela Management Science for Health (MSH) em conjunto com a WHO, as diretrizes para problemas de saúde devem contemplar o menor número de medicamentos necessários para tratar a condição de saúde; escolher um tratamento econômico; usar medicamentos que estejam inclusos nos formulários locais e nacionais; oferecer opções de tratamento de primeira, segunda e terceira linha, quando apropriado; indicar dose, duração do tratamento, contraindicações e possíveis efeitos adversos.<sup>109</sup> O Brasil segue essa mesma premissa de acordo com a orientação do Ministério da Saúde e acrescenta que devem estar presentes informações sobre dose mínima e máxima para cada fármaco quando houver e monitoramento e acompanhamento pós-tratamento.<sup>110</sup> Contudo, as fontes estrangeiras abordadas nesse trabalho apresentam-se mais completas que as nacionais, pois elencam maior número de informações recomendadas pela MSH e WHO. Ainda que essas instituições sugiram a abordagem desses itens, não há um rigor quanto à completude das diretrizes para sua publicação. Todavia, recomenda-se que a qualidade de diretrizes seja avaliada com a utilização de instrumentos de avaliação como Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II.<sup>111</sup>

Foi encontrada uma grande variabilidade de tipos de referências nas fontes analisadas nesse estudo. Atualmente, muitos grupos nacionais e internacionais de desenvolvimento de diretrizes, incluindo a WHO, usam a ferramenta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para avaliar a qualidade da evidência e da força de recomendação das informações. Embora os ensaios clínicos randomizados sejam a fonte de evidência preferida para medir os efeitos das intervenções, em muitos casos as informações disponíveis são provenientes de ensaios não randomizados, estudos observacionais ou mesmo de opiniões de especialistas.<sup>112</sup> Os resultados da avaliação realizada indicam maior número e adequação (considerando o modelo do estudo) das referências citadas para

embasar as recomendações de uso de antimicrobianos para o tratamento de faringotossilite, em comparação com as citadas para otites e rinossinusites.

Os resultados encontrados neste estudo reforçam a necessidade de estimular a realização de ensaios clínicos e/ ou estudos de farmacometria para a definição de doses de antimicrobianos para a pediatria, assim como, a harmonização das informações disponibilizadas para orientar a prescrição. Estudo realizado por Lestner e colaboradores em 2015, que avaliou a variabilidade das prescrições de antifúngicos na neonatologia e na pediatria, já recomendava a elaboração de consenso entre organizações representativas para o estabelecimento de dosagens para antifúngicos,<sup>7</sup> a exemplo da que foi desenvolvida pela WHO em conjunto com o Centers Diseases Control and Prevention (CDC) e a Pediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA) em relação a unificação de recomendações para a terapia antirretroviral.<sup>113</sup> A harmonização das informações representaria um grande passo no sentido de promover tratamentos adequados e seguros para os pacientes. No entanto, seria necessário ainda implementar esforços para a disseminação e acessibilidade das fontes de informações frente aos profissionais prescritores, para aumentar as chances de uma utilização mais racional dos antimicrobianos.

Este estudo apresenta algumas limitações. Uma delas diz respeito a seleção das fontes. A análise de outras fontes poderia levar a resultados distintos. Fontes como Red Book e Blue Book são citadas como importantes fontes de informação sobre medicamentos na pediatria, no entanto, não tivemos acesso à estas publicações. Para o desenvolvimento deste estudo, optamos por utilizar a dose diária total. O intervalo de administração de doses não foi avaliado, mas é um item da prescrição e pode interferir no resultado do tratamento. Metsvaht e colaboradores em 2015 observaram diferenças nos intervalos recomendados pelas diferentes fontes de informação que utilizaram na análise.<sup>6</sup> A extração dos dados foi realizada por apenas um revisor, podendo gerar erros na transposição dos dados para os quadros. Por fim, as referências citadas nas fontes de informações foram apenas classificadas. Não foi realizado nenhum estudo sobre a força da evidência e qualidade da informação nelas contidas.





## 7. Conclusões

Nosso estudo mostrou que há diferenças na informação veiculada nas fontes que orientam a prescrição pediátrica de antimicrobianos para faringotonsilite, otite média aguda e rinossinusite. Essas diferenças ocorrem tanto entre documentos oriundos de um mesmo país como entre documentos de países diferentes, e se referem principalmente à dose indicada e à duração do tratamento. As razões para essas diferenças podem envolver a falta de estudos clínicos com a população pediátrica, fatores relacionados à diversidade nas taxas resistência microbiana nas localidades avaliadas e aos tipos de estudo utilizado como referência em cada fonte analisada. Espera-se que nossos resultados, incentivem a discussão e movimentos no sentido de harmonizar as informações disponibilizadas nas fontes, bem como estudos com avaliações mais aprofundadas sobre a força de evidência dos estudos que as embasam, visando melhores práticas clínicas e maior segurança do paciente.



## Referências bibliográficas

1. SAMMONS, H.; CONROY, S. How do we ensure safe prescribing for children? **Arch Dis Child**, v. 93, n. 2, p. 98-9, Feb 2008.
2. FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica: Fundamentos da terapêutica racional**. 4. Rio de Janeiro: Guanabara Koongan, 2010. 1160-1163
3. World Health Organization (WHO). **International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)**. Geneva, 2016, p. Disponível em: <<http://www.who.int/ict rp/child/en/>>, 2016. Acesso em: 31 de ago. 2016.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil : recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em crianças**. Brasília, DF. 2017. Disponível em : <[http://bvsm s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia\\_farmaceutica\\_pediatria\\_brasil\\_recomendacoes.pdf](http://bvsm s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmaceutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf)>, 2017. Acesso em: 17 out. 2017.
5. National Health Service ( NHS). National Reporting and Learning Service. National Patient Safety Agency. **Review of patient safety fr children and young people**. United Kingdon, p. Disponível em: <<http://www.nrls.npsa.nhs.uk/resources/?entryid45=59864>>, 2009. Acesso em: 5 jan. 2018.
6. METSVAHT, T. et al. High variability in the dosing of commonly used antibiotics revealed by a Europe-wide point prevalence study: implications for research and dissemination. **BMC Pediatr**, v. 15, p. 41, Apr 16 2015.
7. LESTNER, J. M. et al. Systemic antifungal prescribing in neonates and children: outcomes from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) Study. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 59, n. 2, p. 782-9, Feb 2015.
8. CLARKE, M. A. et al. Information needs and information-seeking behaviour analysis of primary care physicians and nurses: a literature review. **Health Info Libr J**, v. 30, n. 3, p. 178-90, Sep 2013.
9. CALLAHAN, A. et al. Analyzing Information Seeking and Drug-Safety Alert Response by Health Care Professionals as New Methods for Surveillance. **J Med Internet Res**, v. 17, n. 8, p. e204, Aug 20 2015.
10. SALINAS, G. D. Trends in physician preferences for and use of sources of medical information in response to questions arising at the point of care: 2009-2013. **J Contin Educ Health Prof**, v. 34 Suppl 1, p. S11-6, Spring 2014.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº**

**466 de 12 de dezembro de 2012.** Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília. Disponível em:

<[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2013/res0466_12_12_2012.html)  
Acesso em: 27 de ago. 2016. 2012.

12. WHARTON, G. T. et al. Impact of pediatric exclusivity on drug labeling and demonstrations of efficacy. **Pediatrics**, v. 134, n. 2, p. e512-8, Aug 2014.

13. ZIMMERMAN, K. et al. Exposure Matching of Pediatric Anti-infective Drugs: Review of Drugs Submitted to the Food and Drug Administration for Pediatric Approval. **Clin Ther**, v. 38, n. 9, p. 1995-2005, Sep 2016.

14. MAHMOOD, I.; BURCKART, G. Fundamentals of Pediatric Drug Dosing. **Adis**, 2016. 45-63

15. FRATTARELLI, D. A. et al. Off-label use of drugs in children. **Pediatrics**, v. 133, n. 3, p. 563-7, Mar 2014.

16. KIPPER, D. J. Ética em pesquisa com crianças e adolescentes: à procura de normas e diretrizes virtuosas. **Revista Bioética**, v. 24, p. 37-48, 2016.

17. Europe Medicine Agency (EMA). **Pediatric Regulation.**, p. Disponível em:

<  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000068.jsp&mid=WC0b01ac0580025b8b)>, 2018.  
Acesso em: 19 out. 2017.

18. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 9 de 20 de fevereiro de 2015.** Define os procedimentos e requisitos para realização de ensaios clínicos com medicamentos, incluindo a submissão do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM) a ser aprovado pela Anvisa. Brasília, DF. 2015. p. Disponível em:  
<[http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC\\_09\\_2015\\_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360](http://portal.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_.pdf/843a88bd-3381-489e-8711-aca256cb4360)>, 2015. Acesso em: 09 set. 2016.

19. LACK, J. A.; STUART-TAYLOR, M. E. Calculation of drug dosage and body surface area of children. **Br J Anaesth**, v. 78, n. 5, p. 601-5, May 1997.

20. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional (FTN).** 2ª edição. 2010. Disponível em:  
<<http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/janeiro/29/FTN-2010.pdf>>  
Acesso em: 20 abr. 2016, 2010.

21. LENNEY, W. Paracetamol prescription by age or by weight? In: (Ed.). **Arch Dis Child.** England, v.97, 2012. p.277-8.

22. BARTELINK, I. H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clin Pharmacokinet**, v. 45, n. 11, p. 1077-97, 2006.
23. World Health Organization (WHO). **World Health Organization Formulary for Children**. 2010. Disponível em:  
<[http://www.who.int/selection\\_medicines/list/WMFc\\_2010.pdf](http://www.who.int/selection_medicines/list/WMFc_2010.pdf)> Acesso em: mai. 2016.
24. MORTENSEN, A. et al. Anesthetizing the obese child. **Paediatr Anaesth**, v. 21, n. 6, p. 623-9, Jun 2011.
25. SQUARES, A. et al. Child age or weight: difficulties related to the prescription of the right dosage of antimalarial combinations to treat children in Senegal. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 104, n. 2, p. 104-9, Feb 2010.
26. ELIAS, G. P.; ANTONIALI, C.; MARIANO, R. C. Comparative study of rules employed for calculation of pediatric drug dosage. **J Appl Oral Sci**, v. 13, n. 2, p. 114-9, Jun 2005.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de medicamentos. **Como a ANVISA vê o uso off label de medicamentos. Brasília**. 2005., Disponível em:  
<[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro\\_offlabel.hmt](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.hmt)> Acesso em: 15 jul. 2016., 2005.
28. KIMLAND, E.; ODLIND, V. Off-label drug use in pediatric patients. **Clin Pharmacol Ther**, v. 91, n. 5, p. 796-801, May 2012.
29. BALAN, S.; HASSALI, M. A.; MAK, V. S. Awareness, knowledge and views of off-label prescribing in children: a systematic review. **Br J Clin Pharmacol**, v. 80, n. 6, p. 1269-80, Dec 2015.
30. CUZZOLIN, L.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fundam Clin Pharmacol**, v. 17, n. 1, p. 125-31, Feb 2003.
31. TANSARLI, G. S. et al. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 10, n. 12, p. 1383-92, Dec 2012.
32. FERREIRA, T. R.; LOPES, L. C. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. **Jornal de Pediatria**, v. 92, n. 1, p. 81-87, 2016/2// 2016.
33. CUZZOLIN, L.; ATZEI, A.; FANOS, V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a

consideration about drug safety. **Expert Opin Drug Saf**, v. 5, n. 5, p. 703-18, Sep 2006.

34. PRATO, M. I. C. et al. Doenças respiratórias na infância: uma revisão integrativa. **Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped.**, 2014.

35. NAIR, H. et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. **Lancet**, v. 381, n. 9875, p. 1380-90, Apr 20 2013.

36. BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual de Vigilância do óbito infantil e do comitê de prevenção do óbito infantil e fetal**. 2ª edição. Brasília., Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c07.def>> Acesso em: 15 jun. 2016, 2009.

37\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. **Informações de saúde epidemiológica e morbidade. Indicadores de morbidade hospitalar do SUS por internação**. Brasília, DF., Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>> Acesso em: 22 ago. 2016, 2014.

38. United Nations Children´s Fund (UNICEF). **Pneumonia: the forgotten Killer of children**. Geneva: UNICEF/WHO; 2006, 40 pp., Disponível em: <[http://www.unicef.org/publications/index\\_35626.html](http://www.unicef.org/publications/index_35626.html)> Acesso em 22 de agosto de 2016., 2006.

39\_\_\_\_\_. Ministério da Saúde. Indicadores de Mortalidade. **Proporção de óbito por infecção aguda em menores de 5 anos de idade**. 2012., Disponível em: <<http://www.tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/c07.def>> Acesso em: 15 ago. 2016, 2012.

40. World Health Organization (WHO). **The cost of a polluted environment.**, Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/pollution-child-death/en/>> Acesso em: 20 out. 2017, 2017.

41. PITREZ, P. M. C.; PITREZ, J. L. B. Infecções agudas das vias aéreas superiores: diagnóstico e tratamento ambulatorial. **Jornal de Pediatria**, v. 79, p. S77-S86, 2003.

42. KRONMAN, M. P.; ZHOU, C.; MANGIONE-SMITH, R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. **Pediatrics**, v. 134, n. 4, p. e956-65, Oct 2014.

43. BONZEL, L. et al. Frequent detection of viral coinfection in children hospitalized with acute respiratory tract infection using a real-time polymerase chain reaction. **Pediatr Infect Dis J**, v. 27, n. 7, p. 589-94, Jul 2008.

44. PILGER, D. A. et al. Detection of human bocavirus and human

metapneumovirus by real-time PCR from patients with respiratory symptoms in Southern Brazil. In: (Ed.). **Mem Inst Oswaldo Cruz**. Brazil, v.106, 2011. p.56-60.

45. World Health Organization (WHO). **Action Programme on Essential Drugs. Guide to Good Prescribing**. Geneva., p. Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/whozip23e/whozip23e.pdf>>, 1993. Acesso em: Acesso em: 29 nov. 2016.

46. PRENDIVILLE, T. W.; SAUNDERS, J.; FITZSIMONS, J. The information-seeking behaviour of paediatricians accessing web-based resources. **Arch Dis Child**, v. 94, n. 8, p. 633-5, Aug 2009.

47. MACHADO, M. N. **O comportamento de busca de informação dos profissionais médicos em um hospital universitário público brasileiro**. 2014. 175 f. Programa de Pós-Graduação em Ciência da Informação. Tese de Doutorado., Universidade Federal de Minas Gerais, Minas Gerais, 2014.

48. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 47 de 8 de setembro de 2009**. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde., Disponível em:<[http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc\\_47.pdf](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf)> Acesso em: 15 jul. 2016, 2009.

49. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **RDC nº 60 de 12 de dezembro de 2012**. Dispõe sobre os procedimentos na âmbito da ANVISA para alterações de textos de bulas de medicamentos e dá outras providências., Disponível em:<[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0060\\_12\\_12\\_2012.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0060_12_12_2012.html)> Acesso em: 15 jul. 2016, 2012.

50. World Health Organization (WHO). **Policy Perspectives on Medicines. Promoting Rational use of medicines: core components**. 2002., Disponível em: <<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h3011e/h3011e.pdf>>, 2002. Acesso em: 8 mai. 2017.

51. World Health Organization (WHO). **International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10th Revision**. p. Disponível em: <<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/X>>, 2016. Acesso em: 31 out. 2017.

52. LIEM, T. B. Y. et al. Comparison of antibiotic dosing recommendations for neonatal sepsis from established reference sources. **Int J Clin Pharm**, Jan 16 2018.

53. World Health Organization (WHO). **The WHO Child Growth Standards**., p. Disponível em: < <http://www.who.int/childgrowth/standards/en/>>, Acesso em: Set. 2017.

54. SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA. Brazilian guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of rheumatic fever. **Arq Bras Cardiol**, v. 93, n. 3 Suppl 4, p. 3-18, Sep 2009.

55. BRASIL. Ministério da Saúde. **Acolhimento à demanda espontânea: queixas mais comuns na Atenção Básica**. Cadernos de Atenção Básica, nº28. Volume II. Brasil, 2013, p. Disponível em: <[http://www.saude.sp.gov.br/resources/humanizacao/biblioteca/documentos-norteadores/cadernos\\_de\\_atencao\\_basica\\_-\\_volume\\_ii.pdf](http://www.saude.sp.gov.br/resources/humanizacao/biblioteca/documentos-norteadores/cadernos_de_atencao_basica_-_volume_ii.pdf)>, 2013. Acesso em: 18 mai. 2017.

56. ANJOS, L. M. et al. Streptococcal acute pharyngitis. **Rev Soc Bras Med Trop**, v. 47, n. 4, p. 409-13, Jul 2014.

57. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE OTORRINOLARINGOLOGIA A CIRURGIA CÉRVICO FACIAL. **Guideline IVAS. Infecções das Vias Aéreas Superiores**. Disponível em: <[http://www.aborlccf.org.br/imageBank/guidelines\\_completo\\_07.pdf](http://www.aborlccf.org.br/imageBank/guidelines_completo_07.pdf)> Acesso em: 19 Jan. 2017.

58. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Bulário Eletrônico**, p. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)>, Acesso em: 02 jun. 2017.

59. GERBER, M. A. et al. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute Streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the **American Academy of Pediatrics**. **Circulation**, v. 119, n. 11, p. 1541-51, Mar 24 2009.

60. SHULMAN, S. T. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. **Clin Infect Dis**, v. 55, n. 10, p. 1279-82, Nov 15 2012.

61. National Health Service (NHS). **British National Formulary for Children**. 2016-2017. London, UK, 2016.

62. Medicines & Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). **Summary of Product Characteristics (SPC)**. p. Disponível em: <<http://www.mhra.gov.uk/spc-pil/index.htm?indexChar=C#retainDisplay>>, Acesso em: Jun. 2017.



63. National Institutes of Health (NIH). **National Library of Medicines**. Medline Plus., p. Disponível em: <<https://medlineplus.gov/>>, Acesso em: Jun. 2017.
64. MICROMEDEX. **Micromedex Solution**. p. Disponível em: <<http://www-micromedexsolutions-com.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian/>>, Acesso em: Set. 2017.
65. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, S. **Antimicrobianos na Prática Clínica Pediátrica: Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria**. Fascículo 14. Disponível em: <[http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/img/fasciculos\\_curso\\_PDF/Fasciculo-14.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/img/fasciculos_curso_PDF/Fasciculo-14.pdf)> Acesso em: 20. jan 2017. 2003.
66. SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE. **Otite Média Aguda em crianças**. Resumo da diretriz da Associação Holandesa de Clínica Geral (NHG) 09M, segunda revisão 2013.
67. SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO. **Otite Aguda em pediatria: atualiza-se. Boletim da Sociedade de Pediatria de São Paulo**. Disponível em: <<http://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AT3.pdf>> Acesso em: 20 jan. 2017 2016.
68. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). **National Guideline Clearinghouse. Otitis Media**. Disponível em: <<https://www.guideline.gov/summaries/summary/46420/otitis-media?q=otitis+media+2013>> Acesso em: 17 jun. 2017 2013.
69. LIEBERTHAL, A. S. et al. The diagnosis and management of acute otitis media. **Pediatrics**, v. 131, n. 3, p. e964-99, Mar 2013.
70. RETTIG, E.; TUNKEL, D. E. Contemporary concepts in management of acute otitis media in children. **Otolaryngol Clin North Am**, v. 47, n. 5, p. 651-72, Oct 2014.
71. Diretrizes Brasileiras de Rinossinusites. **Rev. Bras. Otorrinolaring.**, p. 6-59, 2008.
72. SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO. **Recomendações - Atualização de conduta em pediatria nº67**. Disponível em: <[http://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec\\_67\\_Reumato.pdf](http://www.spsp.org.br/site/asp/recomendacoes/Rec_67_Reumato.pdf)> Acesso em: 31 Mar. 2017 2013.
73. FOKKENS, W. J. et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. **Rhinology**, v. 50, n. 1, p. 1-12, Mar 2012.
74. WALD, E. R. et al. Clinical practice guideline for the diagnosis and

management of acute bacterial sinusitis in children aged 1 to 18 years. **Pediatrics**, v. 132, n. 1, p. e262-80, Jul 2013.

75. DE JONG, J. et al. Antibiotic usage, dosage and course length in children between 0 and 4 years. **Acta Paediatr**, v. 98, n. 7, p. 1142-8, Jul 2009.

76. LOPARDO, G. et al. Consensus guidelines for the management of upper respiratory tract infections. **Medicina (B Aires)**, v. 72, n. 6, p. 484-94, 2012. ISSN 0025-7680 (Print) 0025-7680.

77. ZENG, L. et al. Systematic review of evidence-based guidelines on medication therapy for upper respiratory tract infection in children with AGREE instrument. **PLoS One**, v. 9, n. 2, p. e87711, 2014.

78. LAGACE-WIENS, P.; RUBINSTEIN, E. Adverse reactions to beta-lactam antimicrobials. **Expert Opin Drug Saf**, v. 11, n. 3, p. 381-99, May 2012. ISSN 1474-0338.

79. LEROUX, S. et al. Therapeutic guidelines for prescribing antibiotics in neonates should be evidence-based: a French national survey. **Arch Dis Child**, v. 100, n. 4, p. 394-8, Apr 2015.

80. SPYRIDIS, N. et al. Variation in paediatric hospital antibiotic guidelines in Europe. **Arch Dis Child**, v. 101, n. 1, p. 72-6, Jan 2016.

81. DEL FIOL FDE, S. et al. Evaluation of the prescription and use of antibiotics in Brazilian children. **Braz J Infect Dis**, v. 17, n. 3, p. 332-7, May-Jun 2013.

82. STANDING, J. F. Understanding and applying pharmacometric modelling and simulation in clinical practice and research. **Br J Clin Pharmacol**, v. 83, n. 2, p. 247-254, Feb 2017.

83. BARKER, C. I. et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling approaches in paediatric infectious diseases and immunology. **Adv Drug Deliv Rev**, v. 73, p. 127-39, Jun 2014.

84. AUTMIZGUINE, J. et al. Population Pharmacokinetics of Trimethoprim-Sulfamethoxazole in Infants and Children. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 62, n. 1, Jan 2018.

85. HASKAMP-VAN GINKEL, M. W. et al. Drug Dosing and Pharmacokinetics in Children With Obesity: A Systematic Review. **JAMA Pediatr**, v. 169, n. 7, p. 678-85, Jul 2015.

86. GONÇALVES, M. G.; HEINECK, I. Frequency of prescriptions of off-label drugs and drugs not approved for pediatric use in primary health care in a southern municipality of Brazil. **Rev Paul Pediatr**, v. 34, n. 1, p. 11-7, Jan-Mar

2016.

87. CASELLAS, J. M. Antibacterial drug resistance in Latin America: consequences for infectious disease control. **Rev Panam Salud Publica**, v. 30, n. 6, p. 519-28, Dec 2011.

88. Center for Disease Control and Prevention (CDC). **Antibiotics Resistance and Threats in United States 2013**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>> Acesso em: 20 Out. 2017, p. 87, 2013.

89. SILVA-COSTA, C. et al. Macrolide-resistant *Streptococcus pyogenes*: prevalence and treatment strategies. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 13, n. 5, p. 615-28, May 2015.

90. DEMURI, G. P. et al. Macrolide and Clindamycin Resistance in Group a *Streptococci* Isolated From Children With Pharyngitis. **Pediatr Infect Dis J**, v. 36, n. 3, p. 342-344, Mar 2017.

91. LOGAN, L. K.; MCAULEY, J. B.; SHULMAN, S. T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever. **Pediatrics**, v. 129, n. 3, p. e798-802, Mar 2012.

92. ANDAM, C. P. et al. Penicillin Resistance of Nonvaccine Type *Pneumococcus* before and after PCV13 Introduction, United States. **Emerg Infect Dis**, v. 23, n. 6, p. 1012-1015, Jun 2017.

93. REINERT, R. R. The antimicrobial resistance profile of *Streptococcus pneumoniae*. **Clin Microbiol Infect**, v. 15 Suppl 3, p. 7-11, Apr 2009.

94. DI FABIO, J. L. et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigia Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigia Study Group. Pan American Health Organization. **Pediatr Infect Dis J**, v. 20, n. 10, p. 959-67, Oct 2001.

95. NEVES, F. P. et al. Nasopharyngeal carriage, serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* among children from Brazil before the introduction of the 10-valent conjugate vaccine. **BMC Infect Dis**, v. 13, p. 318, Jul 13 2013.

96. VEGA, R.; SADOFF, H. L.; PATTERSON, M. J. Mechanisms of ampicillin resistance in *Haemophilus influenzae* type B. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 9, n. 1, p. 164-8, Jan 1976.

97. PARR, T. R., JR.; BRYAN, L. E. Mechanism of resistance of an ampicillin-resistant, beta-lactamase-negative clinical isolate of *Haemophilus influenzae* type b to beta-lactam antibiotics. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 25, n. 6, p. 747-53, Jun 1984.

98. GILSDORF, J. R. What the pediatrician should know about non-typeable Haemophilus influenzae. **J Infect**, v. 71 Suppl 1, p. S10-4, Jun 2015.
99. SADER, H. S. et al. Antimicrobial susceptibility of Gram-negative organisms isolated from patients hospitalized in intensive care units in United States and European hospitals (2009-2011). **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 78, n. 4, p. 443-8, Apr 2014.
100. CASTANHEIRA, M. et al. Changing antimicrobial susceptibility patterns among Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae from Brazil: Report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998-2004). **Microb Drug Resist**, v. 12, n. 2, p. 91-8, Summer 2006.
101. DE ALMEIDA, A. E. et al. Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae isolates collected from 4 centers in Brazil (1990-2003). **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 54, n. 1, p. 57-62, Jan 2006.
102. CORTES, P. R. et al. Subinhibitory concentrations of penicillin increase the mutation rate to optochin resistance in Streptococcus pneumoniae. **J Antimicrob Chemother**, v. 62, n. 5, p. 973-7, Nov 2008.
103. HENDERSON-BEGG, S. K.; LIVERMORE, D. M.; HALL, L. M. Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics on mutation frequency in Streptococcus pneumoniae. **J Antimicrob Chemother**, v. 57, n. 5, p. 849-54, May 2006.
104. SMITH, R.; COAST, J. The true cost of antimicrobial resistance. **Bmj**, v. 346, p. f1493, Mar 11 2013.
105. OXFORD, J.; KOZLOV, R. Antibiotic resistance--a call to arms for primary healthcare providers. **Int J Clin Pract Suppl**, n. 180, p. 1-3, Nov 2013.
106. CHIAPPINI, E. et al. Analysis of different recommendations from international guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. **Clin Ther**, v. 33, n. 1, p. 48-58, Jan 2011.
107. DAWSON-HAHN, E. E. et al. Short-course versus long-course oral antibiotic treatment for infections treated in outpatient settings: a review of systematic reviews. **Fam Pract**, v. 34, n. 5, p. 511-519, Sep 1 2017.
108. ALTAMIMI, S. et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 8, p. Cd004872, Aug 15 2012.
109. World Health Organization (WHO). Management Sciences for Health. **Drug and therapeutics Committee Training Course**. Submitted to the U.S. Agency for International Development by the Rational Pharmaceutical

Management Plus Program. Arlington, VA: Management Sciences for Health. p. 101. Disponível em: <[http://www.who.int/medicines/technical\\_briefing/tbs/Trainer-s-Guide-All-Sessions.pdf](http://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/Trainer-s-Guide-All-Sessions.pdf)> Acesso em: 6 Nov. 2017, 2007. Acesso em: 06 Nov. 2017.

110. BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos e Diretrizes Terapêuticas**. Vol 3. p.18. Brasília, DF., Disponível em: <[http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_terapeuticas\\_v3.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_v3.pdf)> Acesso em: 27 Jan. 2018, 2014.

111. **APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION INSTRUMENT**, A. AGREE instrument. Disponível

em: <https://www.agreetrust.org/about-the-agree-enterprise/introduction-to-agree-ii/which-guidelines-can-be-appraised-with-the-agree-ii/> Acesso em: 18 jan. 2018.

112. World Health Organization (WHO). **Handbook for Guideline development**. 2nd edition. p.109. Disponível em:

<<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s22083en/s22083en.pdf>> Acesso em: 20 jan. 2018, 2014.

113. World Health Organization (WHO). **Antiretroviral Therapy for HIV infection in infants and children: towards to universal access**.

Recommendations for a public health approach. 2010 revision., Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/164255/1/9789241599801_eng.pdf?ua=1)> Acesso em: 21 jan.2018, 2010.



## APÊNDICES

### APÊNDICE A: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos nacionais avaliados para faringotonsilite

Documento	Diretrizes, Consensos e Manuais				Formulário	Bula
	MS	SBMT	GIVAS	DBFR	FTN	Bula BR
<b>Medicamento</b>						
<b>Penicilina V</b>	Até 27kg = 250mg; Acima de 27kg = 500mg. Ambas VO de 2 a 3 vezes ao dia, por 10 dias.	Até 27kg = 250mg, Acima de 27kg = 500mg. Ambas VO de 2 a 3 vezes ao dia, por 10 dias.	Não apresenta dados para esse medicamento.	25-50.000U /Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h durante 10 dias	Não tem indicação para infecções do trato respiratório	<b>Pen-ve-oral (2015)</b> Pó para solução oral 400.000 UI / 5 mL  40.000UI/kg/dia, 2 vezes ao dia, por 10 dias
<b>Penicilina Benzatina</b>	Abaixo de 27kg = 600.000 UI 27kg ou mais = 1.200.000 UI. Dose única IM.	Abaixo de 27kg = 600.000 UI 27kg ou mais = 1.200.000 UI. Dose única IM.	600.000UI a 1.200.000. Dose única IM	Até 20 kg = 600.000 UI Acima de 20kg 1.200.000 UI. Dose única IM.	Abaixo de 27kg = 600.000 UI 27kg ou mais = 1.200.000 UI. Dose única IM.	<b>Benzetacil (2014)</b> 1.200.000UI  Até 27kg = 300.000 a 600.000UI. 27kg ou mais = 900.000UI. Dose única IM.
<b>Amoxicilina</b>	50mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 doses durante 10 dias.	30-50mg/kg/dia, VO, 2 ou 3 vezes ao dia por 10 dias.	40-50mg/kg/dia durante 7 a 10 dias.	30-50 mg/Kg/dia VO 8/8h ou 12/12h durante 10 dias.	20 a 90 mg/kg, dividido a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.	<b>Amoxil 50mg/ml (2015)</b>  Até 10 anos = 125 mg 3 vezes ao dia, aumentada para 250mg em infecções graves.

Continua...

Continuação

<b>Cefalosporinas</b>	Cefalosporinas: Não apresenta esquema posológico, mas tem indicação de tratamento por 10 dias	20 mg/kg/dose, VO, 2 vezes ao dia durante 10 dias.	Cefalosporinas: Não menciona dosagem e posologia para esses fármacos.	Não menciona dosagem e posologia para esses fármacos.	<b>Cefalexina:</b> 25 a 50 mg/kg, VO, 6/6h e 50 a 100 mg/kg, se infecção grave.  <b>Cefadroxila</b> não consta na RENAME	<b>Keflex suspensão 250mg/5ml (2017)</b> 25 a 50 mg/kg, 12/12h, durante 10 dias.  <b>Cefadroxila EMS Genéricos 50mg/ml e 100mg/ml (2017)</b> 30 mg /kg/ dia em uma única dose ou em duas doses, durante um mínimo de 10 dias.
<b>Eritromicina</b>	50mg/kg/dia, dividida em 2 ou 3 doses, durante 10 dias.	40mg/kg/dia VO, 2 ou 3 vezes ao dia por 10 dias	Macrolídeos = Não menciona dosagem e posologia para esses fármacos.	40 mg/kg/dia VO 8/8h ou 12/12h. Dose máxima: 1g/dia. Durante 10 dias.	Neonatos: 12,5 mg/kg; 1 mês a 2 anos: 125 mg (dobrar dose se infecção grave) 2 e 8 anos: 250 mg; (dobrar dose se infecção grave) Acima de 8 anos: de 250 a 500 mg; Ambas de 6/6h.	<b>Eritrex Suspensão oral 250 mg/5 ml (2013)</b>  20 a 50 mg/kg/dia, em doses divididas em 2 durante 10 dias
<b>Azitromicina</b>	12mg/kg, uma vez ao dia, durante 5 dias.	12mg/kg, VOI, uma vez por dia durante 5 dias	Macrolídeos = Não menciona dosagem e posologia para esses fármacos.	20mg/Kg/dia VO 1x/dia durante 3 dias	Azitromicina pó para suspensão oral de 40 mg/mL  Não tem indicação para infecções do trato respiratório	<b>Azitromicina EMS genéricos 40mg/ml (2017)</b>  10mg/kg/dia, durante 3 dias ou 10 mg/kg no 1º dia e 5 mg/kg/dia do 2º ao 5º dia.
<b>Claritromicina:</b>	15mg/kg/dia, 12/12h durante 10 dias.	Não há dados para este fármaco	Macrolídeos: Não menciona dosagem e posologia para esses fármacos.	Não menciona dosagem e posologia para esses fármacos.	Não tem indicação para infecções do trato respiratório. Não consta no FTN a apresentação de suspensão pediátrica.	<b>Klaricid Grânulos 25 mg/mL e 50 mg/mL (2017)</b>  6 meses a 12 anos = 7,5 mg/kg 2 vezes ao dia.

Continua...



Continuação

<p><b>Clindamicina</b></p>		<p>Não há dados para este fármaco</p>	<p>Clindamicina - não apresenta posologia</p>	<p>15-25 mg/Kg/dia de 8/8h, durante 10 dias. Não menciona via de administração.</p>	<p>Cloridrato de clindamicina: Cápsula de 150 e 300 mg - 8 a 20 mg/kg/dia, VO; Fosfato de clindamicina: Solução injetável de 150 mg/mL 20 a 40 mg/kg/dia, por IV ou infusão intravenosa; Ambas a cada 6 ou 8 horas, durante 7 a 10 dias.</p>	<p><b>Dalacin C cápsulas 300mg (2017)</b> A apresentação de uso oral é de USO ADULTO, logo não apresenta posologia para crianças. <b>Fosfato de clindamicina 150mg/ml genérico Novafarma (2017)</b> 20 a 40 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses iguais IM ou IV:</p>
----------------------------	--	---------------------------------------	---	---	--	--

APÊNDICE B: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos estrangeiros avaliados para faringotonsilite

Documento	Diretrizes, Consensos e Manuais		Monografias			Bulas	
	AHA	IDSA/AAFP	MICROMEDEX	BNFC	WHOFC	BULA EUA	BULA RU
Medicamento							
<b>Penicilina V</b>	250 mg 2 a 3 vezes ao dia para ≤27 kg; crianças >27 kg 500 mg 2 a 3 vezes ao dia. Ambas durante 10 dias.	250 mg 2 a 3 vezes ao dia, durante 10 dias	Crianças de 27 kg ou menos são 250mg por via oral 2 a 3 vezes ao dia durante 10 dias. Para crianças com mais de 27 quilos, a dose recomendada é de 500mg por via oral 2 a 3 vezes ao dia durante 10 dias.	Crianças 1 a 11 meses: 62,5mg 1 a 5 anos: 125mg 6 a 11 anos: 250mg 12-17 anos 500mg. Ambas 4 vezes ao dia. Não menciona duração do tratamento.	Criança de todas as idades de 10 a 12,5 mg / kg / dose (máximo de 500 mg) a cada 6 horas. A dose pode ser dobrada em Infecções graves. Não menciona duração do tratamento	Penicilina V 2017 Acima de 12 anos: Infecções estreptocócicas 125 a 250 mg. Infecções Pneumocócicas 250 a 500 mg Ambas a cada 6 horas. Duração do tratamento: 10 dias (estreptocócica) e até o paciente não ter febre por pelo menos 2 dias (pneumocócica)	Phenoxymethypenicillin 2016: Até 1 ano = 62,5 mg 1 a 5 anos = 125 mg 6 - 12 anos = 250 mg Ambas de 6 em 6 horas.
<b>Penicilina Benzatina</b>	600000U ≤27 kg; 1200000 U para pacientes > 27 kg; Ambas IM em dose única.	<27 kg = 600000 UI ≥27 kg = 1200000 UI Ambas IM em dose única.	Até 27kg = 300 a 600 000U Acima de 27kg = 900.000 UI. Ambas IM em dose única.	Não consta no BNFC	Até < 30kg = 600 a 900.000UI Crianças >30kg = 1.200.000. Ambas dose única IM.	Bicillin L-A 2017 Até 27 kg = 300 a 600 000UI IM em dose única; Acima de 27 kg, 900.000 UI IM em dose única.	Não encontrada na fonte pesquisada
<b>Amoxicilina:</b>	50 mg/kg 1 vez ao dia, durante 10 dias.	50mg/kg uma vez ao dia, durante 10 dias	50mg/kg uma vez por dia durante 10 dias.	- 7 a 28 dias 30mg/kg 3 vezes ao dia. - 1 a 11 meses 125mg 3 vezes ao dia. - 1 a 4 anos 250mg 3 vezes ao dia - 5 a 12 anos 500mg 3 vezes ao dia.	Até 10 anos 125mg. Mais de 10 anos, 250 mg Ambas cada 8-12 horas, dobrada em infecções graves. Não menciona duração do tratamento.	<b>Amoxicilina 2017</b> - Neonatos e menores de 3 meses máximo de 30mg/kg/dia - Acima de 3 meses: 25mg/kg/dia e se grave 45mg/kg/dia divididas em duas doses. Ambos durante 10 dias.	<b>Amoxil 2017</b> 40 a 90 mg/kg/dia em doses divididas

Continuação

<p><b>Cefalosporinas</b></p> <p><b>Cefalexina</b></p> <p><b>Cefadroxila</b></p>	<p>Não apresenta posologia para estes fármacos</p>	<p>Cefalexina: 20 mg/kg/dose 2 vezes ao dia</p> <p>30 mg/kg 1 vez ao dia, durante 10 dias.</p>	<p>Cefalexina 1 ano a 14 anos: 25 a 50mg/kg/dia, Infecções graves, 50 a 100 mg/kg/dia por doses divididas por 7 a 14 dias;</p> <p>30 mg/ kg VO uma vez por dia, em única dose ou em doses divididas a cada 12 horas durante 10 dias. Duração da terapia deve ser no mínimo 10dias.</p>	<p>Neonatos até 7 dias: 25mg/kg 2 vezes ao dia. Neonatos 7 - 20dias: 25mg/kg 3 vezes ao dia.</p> <p>Neonatos 21-28dias : 25mg/kg 4 vezes ao dia. Crianças acima de 1 mês 12,5mg/kg 2 vezes ao dia.</p>	<p>Cefalexina: 6,25 a 12,5 mg / kg / dose de 12 em 12 horas. Podem ser utilizados até 25 mg / kg / dose em infecções graves.</p> <p>Cefadroxila: Não consta na WHO Model List of Essential Medicines for Children.</p>	<p><b>Cefalexina 2017</b> 25 a 50 mg / kg</p> <p><b>Cefadroxila 2017</b> 30mg/kg/dia Ambos fármacos em doses divididas, durante 10 dias.</p>	<p>Keflex 2011: 25 a 50 mg/kg/dia divididas em 2 doses, durante 10 dias. Infecções graves a dose pode ser dobrada.</p> <p>Cefadroxila: 30 mg/kg/dia no mínimo 10 dias.</p>
<p><b>Macrolídeos</b></p> <p><b>Azitromicina</b></p> <p><b>Claritromicina</b></p> <p><b>Eritromicina</b></p>	<p>12mg/kg 1 vez ao dia durante 5 dias</p> <p>15 mg/kg por dia em 2 doses divididas Durante 10 dias.</p>	<p>12mg/kg 1 vez ao dia durante 5 dias</p> <p>7.5 mg/kg/dose 2 vezes ao dia (max = 250 mg/dose). Durante 10 dias,</p>	<p>Acima de 2 anos 12 mg/kg/dia durante 5 dias;</p> <p>Acima de 6 meses 15mg/kg/dia divididas em 2 doses por 10 dias.</p> <p>30 a 50mg/kg/dia em doses divididas, podendo dobrar a dose em infecções graves.</p>	<p>6 meses a 17anos: 10mg/kg, durante 3 dias.</p> <p>Claritromicina Neonatos a crianças 11 anos: 7,5mg/kg 2 vezes ao dia.</p> <p>-De 1 mês a 1 ano: 125mg 4 vezes ao dia -De 2 a 7 anos: 250mg 4 vezes ao dia -De 8 a 17 anos: 250 a 500mg 4 vezes ao dia</p>	<p>Não tem indicação para doenças do trato respiratório.</p> <p>Não consta na WHO Model List of Essential Medicines for Children</p> <p>Neonatos = 12,5 mg / kg a cada 6 horas. -Menores de 2 anos: 125 2-8 anos = 250 mg Acima de 8 anos = 250-500 mg. Para todas as idades a cada 6 horas e dobrar a dose em infecções graves</p>	<p><b>Azitromicina 2018</b> 12mg/kg/dia durante 5 dias.</p> <p><b>Claritromicina 2017 Acima de 6 meses</b> 15mg/kg/dia divididas em duas doses, durante 10 dias.</p> <p><b>Eritromicina</b> 30 a 50mg/kg/dia por no mínimo 10 dias</p>	<p><b>Zithromax 2016</b> &lt;45kg: 10 mg/kg dose única, durante 3 dias</p> <p><b>Claritromicina</b> 7,5mg/kg/dose 2 vezes ao dia, exceto para casos graves, durante 5 a 10 dias</p> <p><b>Eritromicina</b> Até 8 anos = 30mg/kg/dia. Para infecções graves até 50mg/kg/dia Acima de 8 anos = 2g/dia. Em infecções graves até 4g/dia em doses divididas.</p>

Continua...

Continuação

<p><b>Clindamicina</b></p>	<p>Não fala se adulto ou pediátrico – 20mg/kg/dia VO divididas em 3 doses, durante 10 dias.</p>	<p>Não fala se adulto ou pediátrico - 7mg/kg/dose 3 vezes ao dia, durante 10 dias.</p>	<p>Cloridrato de clindamicina 20 mg/kg/dia, VO em 3 doses divididas.</p> <p><b>Fosfato de clindamicina:</b> 20 a 40 mg/kg/dia IV ou IM divididos a cada 6 a 8 horas;</p>	<p>Na monografia da claritromicina, não consta indicação para faringotonsilite.</p>	<p><b>Líquido VO: 15 mg/ml:</b> -até 14 dias: 3-6 mg/kg 3 vezes ao dia -acima de 14 dias: 3 a 6 mg/kg 4 vezes ao dia.</p> <p><b>150mg/ml IV ou IM:</b> Criança= 3,75<sup>a</sup> 6,25mg/kg 4 vezes ao dia. Em infecções graves até 10 mg/kg 4 vezes ao dia.</p>	<p><b>Clindamicin Líquido oral 15 mg/ml:</b> 8 a 25g/kg/dia divididas em 3 ou 4 doses, por no mínimo 10 dias.</p>	<p><b>DALACIN C 2014 Solução INJETÁVEL 150mg/ml</b> Crianças (com mais de 1 mês de idade): só menciona casos graves. Infecções graves: 15 - 25 mg / kg de peso corporal / dia em três ou quatro doses iguais.</p>
----------------------------	---	--	--	---	---	---	---

APÊNDICE C: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos nacionais avaliados para otite média aguda

Documentos	Diretrizes, Consensos e Manuais				Monografia	Bula
	MS	SBMF	SBP	SPP	FTN	BULA BR
<b>Medicamentos</b>						
<b>Amoxicilina</b>	80mg a 90 mg/kg/dia, dividida em 2 doses. Duração do tratamento: Menores de 6 anos, 10 dias; maiores, aceita-se tratamento mais curto.	<9 anos: 40mg/kg/dia >9anos: 500mg 3 vezes ao dia - posologia adulto. Duração do tratamento: 7 dias	40-50mg/kg/dia, durante 10 dias	50 mg/kg/dia de 2 a 3 vezes por dia, durante 10 dias.	20 a 90mg/kg/dia, de 8/8h ou 12/12h.	<b>Amoxil suspensão</b> Até 10 anos de idade 125 mg 3 vezes ao dia, aumentada para 250 mg 3 vezes ao dia nas infecções mais graves. Não informa duração do tratamento.
<b>Amox+clav</b>	Se falha com amoxicilina, devem ser usadas apresentações de amox+clav em que a concentração de amoxicilina é maior, sem aumento da dose de clavulanato.	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para otite média aguda.	Apesar de considerar como alternativa terapêutica, não menciona posologia.	40 a 60 mg/kg/dia, 2 ou 3 vezes por dia, durante 10 dias.	45 a 90mg/kg/dia, de 8/8h ou 12/12h.	<b>Clavulin 125mg+31,25mg/5ml</b> Abaixo de 1 ano = 25mg/kg/dia 1 a 6 anos = 125mg 3 vezes ao dia 6 a 12 anos 250mg 3 vezes ao dia. (dose expressa em termos de amoxicilina). <b>Clavulin BD 400mg+57mg/5ml</b> 45+6,4mg/kg/dia. Para Clavulin e Clavulin BD, o tratamento não deve ultrapassar 14 dias sem revisão. <b>Clavulin ES 600mg+42,5mg/5ml</b> 90+6,4mg/kg/dia,dividos em 2 doses, durante 10 dias.

Continua...

Continuação

<b>Azitromicina</b>	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para OMA.	Crianças: 10mg/kg, durante 3 dias.	Não apresenta posologia para esse fármaco	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para OMA.	Azitromicina Não tem indicação para infecções do trato respiratório.	30 mg/kg em dose única
<b>SMX+TMP</b>	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para OMA	Para crianças maiores que 6 meses: 36mg/kg Acima de 25kg: 2 comprimidos de 400+80mg ao dia	Não apresenta posologia para esse fármaco	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para OMA	Suspensão oral (40 mg+8mg/mL) - 30 a 50mg/kg + 6 a 10mg/kg VO, de 12/12h por 5 a 14 dias. - 40 a 50 mg/kg+6 a 10mg/kg, VO, a cada 6 a 12 horas, por 5 a 14 dias.	Uso adulto e pediátrico acima de 6 semanas. 6 mg de trimetoprima e 30 mg sulfametoxazol por kg de peso.
<b>Clindamicina</b>	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para OMA	Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para OMA	Apenas recomenda via oral durante dez dias, mas sem indicar posologia.	30 a 40 mg/kg/dia, 3 vezes por dia, durante 10 dias.	<b>Cloridrato de clindamicina:</b> Cápsula de 150 e 300 mg - 8 a 20 mg/kg/dia, por via oral, divididos a cada 6 ou 8 horas, durante 7 a 10 dia  <b>Fosfato de clindamicina:</b> Solução injetável de 150 mg/mL - 20 a 40 mg/kg/dia, IM ou IV divididos a cada 6 ou 8 horas, durante 7 a 10 dias.	<b>Fosfato de clindamicina injetável: Novafarma 2017</b> Acima de 1 mês de idade, 20 a 40 mg/kg/dia IM ou IV em 3 ou 4 doses iguais.

Continua...

Continuação

<p><b>Ceftriaxona</b></p>	<p>Apenas recomenda dose única diária, mas sem indicar posologia.</p>	<p>Não menciona esse fármaco como alternativa terapêutica para otite média aguda.</p>	<p>Não apresenta posologia para esse fármaco, apenas menciona via IM durante 5 dias.</p>	<p>50 mg/kg/dia, dose única diária. Duração do tratamento: mínimo de 3 dias.</p>	<p>Pó para solução injetável 500 mg e 1 g.  <b>Neonatos:</b> 20 a 50 mg/kg/dia, IV em infusão contínua durante 60min.  <b>Crianças acima de 1 mês e com menos de 50 kg:</b> 20 a 50 mg/kg, IV ou IM administrado durante 2 a 4 minutos, a cada 12 ou 24 horas, ou IV em infusão contínua.                  Em infecções graves, até 80mg/kg/dia. Doses de 50 mg/kg ou mais devem ser administradas por via IV em infusão contínua.</p>	<p><b>Rocefin</b>                  15 dias até 12 anos = dose única diária de 20 a 80mg/kg.                  Crianças de 50 kg ou mais, utilizar a posologia de adultos.                  Duração do tratamento: mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou após erradicação da bactéria.</p>
---------------------------	---	---	--	--	--	---

APÊNDICE D: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos estrangeiros avaliados para otite média aguda

Documentos	Diretrizes, Consensos e Manuais			Monografias			Bulas	
	HHS	AAP	AHRQ	MICROMEDEX	BNFC	WHOFC	BULA EUA	BULA RU
<b>Medicamentos</b>								
<b>Amoxicilina</b>	90mg/kg/dia. Não informa duração do tratamento.	80-90 mg / kg/ dia em 2 doses divididas. Não informa duração do tratamento	<4 anos = 80 mg/kg/dia dividido 2 vezes ao dia; ≥ 4 anos = 40 a 60mg/kg/dia. Ambas durante 5 a 10 dias.	80 a 90 mg/kg/dia, VO em 2 doses divididas, durante 7 a 10 dias.	-Neonatos = 30mg/kg - <b>1 a 11 meses</b> = 125mg - <b>1 a 4 anos</b> = 250mg - <b>5 a 12 anos</b> = 500mg Ambas 3 vezes ao dia e durante 5 dias.	40 mg/kg por dia em 3 doses divididas. Não informa a duração do tratamento.	Amoxicilina 2017 -Neonatos e menores de 3 meses máximo de 30mg/kg/dia -Acima de 3 meses: 25mg/kg/dia e se grave 45mg/kg/dia divididas em duas doses. Ambos durante 10 dias.	Amoxil: 2017 20 a 90mg/kg/dia em doses divididas
<b>Amox+clav</b>	Não apresenta posologia para esse fármaco	Apresentações de amox + clav em que a concentração de amoxicilina é maior, sem aumento da dose de clavulanato. 90mg+6,4mg/kg/dia em 2 doses. Não menciona duração do tratamento.	Apresentações de amoxicilina com clavulanato em que a concentração de amoxicilina é maior, sem aumento da dose de clavulanato. 80mg/kg/dia em 2 doses. Duração do tratamento: 10 dias	<b>Até 3 meses</b> 30mg/kg/dia divididas em 2 doses <b>Maiores de 3 meses:</b> 20 a 40 mg/kg/dia divididas em 3 doses <b>Augmentin ES</b> 90mg/kgdia a cada 12h Para todas a apresentações dose expressa em termos de amoxicilina e 10 dias de tratamento.	Co-amoxiclav 400mg+57mg/5 ml - <b>2 meses a - 1 ano:</b> 12mg/kg 2 vezes ao dia. - <b>2 a 6 anos:</b> 200mg 2 vezes ao dia. - <b>7 a 12 anos:</b> 400mg 2 vezes ao dia. Em qualquer idade, dobrar a dose em caso de infecção grave.	Líquido oral: 250+62,5mg/5ml - <b>menores de 1 ano</b> 20mg/kg por dia em 3 doses divididas; <b>1-6 anos:</b> 125 mg a cada 8h <b>6-12 anos:</b> 250 mg a cada 8h Dose expressa em termos de amoxicilina e duração do tratamento não informada. Não menciona duração do tratamento	<b>Amoxicilina+clavulanato 2017</b> 90mg+6,4mg/kg/dia dividida em duas doses, durante 10 dias.	<b>Augmentin</b> 250mg+62,5mg/5 ml 20 a 60 mg/kg/dia em 3 doses divididas <b>Augmentin duo</b> 400mg+57mg/5ml Até 2 anos = 45mgmg/kg/dia Acima de 2 anos: Até 70mg/kg/ dia, em 2 doses. <sup>1</sup> Dose expressa em termos de amoxicilina e não ultrapassar 14 dias de tratamento



Continuação

<b>Azitromicina</b>	Não apresenta dados para este fármaco.	Não apresenta dados para este fármaco.	30mg/kg para terapia inicial. Se não responder à amoxicilina, 20 mg / kg por dia durante 3 dias.	Acima de 6 meses: 30mg/kg em dose única OU 10 mg/kg/dia durante 3 dias OU 10 mg/kg no primeiro dia, seguido de 5 mg/kg/dia durante os dias 2 a 5.	Azitromicina Acima de 6 meses: 10mg/kg/dia durante 3 dias	Não tem indicação para doenças do trato respiratório.	<b>Azitromicina 2018</b> 10 mg/kg no primeiro dia, seguido de 5 mg/kg/dia durante os dias 2 a 5 ou 10mg/kg/dia durante 3 dias ou dose única de 30mg/kg	Zithromax 2007 Acima de 6 meses 10mg/kg/dia, durante 3 dias
<b>Clindamicina</b>	Não apresenta posologia para esse fármaco	30-40 mg/ kg/dia em 3 doses divididas mais Cefalosporina de terceira geração (ceftriaxona). Entretanto, não menciona qual a via de administração para a posologia		30 a 40 mg / kg / dia via oral em 3 doses divididas. Duração do tratamento: Menores de 2 anos e crianças com sintomas graves: 10 dias. 2 a 5 anos com OMA leve ou moderada: 7 dias. 6 anos ou mais com sintomas de leve a moderado: 5 a 7 dias.	Não tem indicação para doenças do trato respiratório.	Oral: - menos de 14 dias 3-6 mg / kg três vezes ao dia; - 14-28 dias 3-6 mg / kg quatro vezes ao dia. -Crianças 3-6 mg / kg quatro vezes ao dia (peso corporal inferior a 10 kg, dose mínima de 37,5 mg três vezes ao dia). Dose máxima 450 mg quatro vezes ao dia.	<b>Clindamicin Líquido</b> oral 15 mg/ml: 8 a 25g/kg/dia divididas em 3 ou 4 doses, por no mínimo 10 dias.	<b>Clindamicina 150 mg / ml, solução injetável:</b> <b>-Crianças com mais de 1 mês de idade</b> Infecções graves: 15 - 25 mg /kg /dia em 3 ou 4 doses iguais. Infecções mais graves: 25 - 40 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses iguais. Se infecção graves, 300mg/dia, independentemente do peso corporal. <b>Clindamicina 150 mg cápsulas.</b> 3 a 6mg/kg 6/6h, dependendo da gravidade da infecção, não excedendo a dose adulta.

Continuação

<p><b>Cefalosporinas</b></p>	<p>Não apresenta posologia para esses fármacos</p>	<p>Ceftriaxona: 50mg/kg IM ou IV por dia, durante 1 a 3 dias.</p> <p>Cefuroxima 30mg/kg/dia em 2 doses divididas Duração do tratamento: Menores de 2 anos e crianças com sintomas graves: 10 dias. 2 a 5 anos com OMA leve ou moderada: 7 dias. 6 anos ou mais com sintomas de leve a moderado: 5 a 7 dias.</p>	<p>Ceftriaxona: Se não responder à amox+clav ou azitromicina: administrar de 1 a 3 doses de ceftriaxona. Não informa posologia de forma clara.</p>	<p>Ceftriaxona: 50mg/kg IV ou IM dose única, ou uma vez por dia durante 3 dias.</p> <p>Cefuroxima 30mg/kg/dia VO em 2 doses divididas. Duração do tratamento é a mesma proposto pela AAP</p>	<p>Ceftriaxona IM 1 mês a 11 anos, até 50kg: 50mg/kg em dose única. 9 a 11 anos, com mais de 50kg: 1 a 2g em única dose ou durante 3 dias se falha ou infecção grave.</p> <p>Cefuroxima 3 meses a 1 ano: 10mg/kg 2 vezes ao dia. 2 a 11 anos: 15mg/kg 2 vezes ao dia. 12 a 17 anos: 250mg 2 vezes ao dia.</p>	<p>Ceftriaxona Neonatos 7 dias ou menos = 50mg/kg/dia 7 dias = 75mg/kg/dia Criança 50 kg = 50 a 100mg/kg/dia.</p> <p>Cefuroxima: Não faz parte da WHO Model List of Essential Medicines for Children</p>	<p>Ceftriaxona: 50mg/kg IM em dose única</p> <p>Ceftin (Cefuroxima) Oral: Acima de 3 meses: 30mg/kg/dia Acima de 13 anos: 250mg a cada 12h. Ambas durante 10 dias</p>	<p>Rocephin 2017 50 mg / kg podem IM. Duração do tratamento: 48 - 72 horas após o paciente não ter mais febre ou erradicação bacteriana.</p> <p>Cefuroxima: Crianças com idade igual ou superior a dois anos quando apropriado, com infecções mais graves 15 mg/kg 2 vezes ao dia.</p>
------------------------------	--	---	--	--	---	--	---	--

<sup>1</sup>Não foram encontradas apresentações de amoxicilina com clavulanato em que a concentração de amoxicilina é maior, sem aumento da dose de clavulanato.

APÊNDICE E: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos nacionais avaliados para rinossinusite

Documento	Diretrizes, Consensos e Manuais				Monografia	Bula
	MS	SBP	SPSP	DBR	FTN	BULA BR
<b>Medicamento</b>						
<b>Amoxicilina</b>	45 a 90mg/kg/dia, de 8/8h ou 12/12h, durante 10 a 14 dias.	40 a 50mg/kg/dia, durante 7 a 10 dias	45mg/kg/dia. Se suspeita de resistência: 80 a 90 mg/kg/dia. Ambas as doses divididas em duas administrações diárias.	45 a 90mg/kg/dia	20 a 90 mg/kg, dividido a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.	<b>Amoxil 50mg/mL</b>  Até 10 anos de idade = 125 mg 3 vezes ao dia, se infecção grave aumentar para 250 mg.
<b>Amox+clav</b>	45 a 90mg/6,4mg/kg/dia, durante 10 a 14 dias.	Amoxicilina+clavulanato de potássio	80 a 90 + 6,4 mg/ kg por dia, divididas em 2 doses.	45 a 90mg/6,4mg/kg/dia.	20 a 90 mg/kg de amoxicilina, por via oral, a cada 8 ou 12 horas. A dose e a duração do tratamento dependem do local e gravidade da infecção.	Clavulin suspensão 125mg+31,5ml 25mg/kg, de 8/8h. Infecções graves, até 50 mg/kg/dia, de 8/8h.
<b>Axetilcefuroxima</b>	15 a 30mg/kg/dia	Não apresenta dados para este medicamento	Não apresenta dados para este medicamento	Cefalosporinas de 2ª geração: 15 a 30mg/kg/dia	Não consta na RENAME 2010	<b>Zinnat</b>  10mg/kg duas vezes ao dia
<b>SMZ+TMP</b>	30mg/kg+6mg/kg/dia, durante 5 a 7 dias após a melhora dos sintomas.	Não apresenta dados para este medicamento	Não apresenta dados para este medicamento.	30mg/kg+6mg/kg/dia	Suspensão oral (40 + 8mg)/mL.  - 30 a 50mg/kg + 6 a 10mg/kg/dia, VO, dividida a cada 12h, por 5 a 14 dias. - 40 a 50mg/kg + 6 a 10 mg/kg, VO, dividida cada 6 a 12h, por 5 a 14 dias.	Bactrim® suspensão 200 mg + 40 mg /mL  6 mg de TMP e 30 mg SMX/ kg de peso. Infecções graves, aumentar a dose em até 50%.

Continuação

<p><b>Macrolídeos</b> <b>Azitromicina</b></p>	<p>10mg/kg no primeiro dia e 5mg/kg nos outros quatro, em dose única diária.</p>	<p>Apenas recomenda a classe dos macrolídeos, mas sem indicar posologia</p>	<p>Não apresenta dados para estes medicamentos</p>	<p>Macrolídeos: 10 a 15mg/kg/dia 1 ou 2 vezes ao dia</p>	<p>Não tem indicação para infecções do trato respiratório</p>	<p><b>Azitromicina genérica.</b> Pó para suspensão oral de 40 mg/ml<sup>2</sup></p> <p>30 mg/kg em dose única 10 mg/kg, durante 3 dias, ou dose única de 10 mg/kg no primeiro dia e 5 mg/kg, 1 vez ao dia, do segundo ao quinto dia.</p> <p>Klaricid 6 meses a 12 anos = 7,5 mg/kg de peso 2 vezes ao dia</p>
<p><b>Clarithromicina</b></p>	<p>Macrolídeos 10 a 15mg/kg/dia 1 ou 2 vezes ao dia</p>				<p>Clarithromicina comprimidos de 250mg<sup>1</sup></p>	
<p><b>Ceftriaxona</b></p>	<p>50mg/kg/dia, cinco dias</p>	<p>Não apresenta dados para este medicamento</p>	<p>Dose única de ceftriaxona (50mg/kg/dose), administrada de forma IV pode ser utilizada em crianças com vômitos ou intolerância à medicação ou que não aderem às primeiras doses.</p>	<p>Ceftriaxona: 50mg/kg/dia IM ou IV por cinco dias.</p>	<p>Pó para solução injetável 500 mg e 1 g. <b>Neonatos:</b> 20 a 50 mg/kg/dia, IV em infusão contínua durante 60min. <b>Crianças acima de 1 mês e com menos de 50 kg:</b> 20 a 50 mg/kg, IV ou IM administrado durante 2 a 4 minutos, a cada 12 ou 24 horas, ou IV em infusão contínua. Em infecções graves, até 80mg/kg/dia. Doses de 50 mg/kg ou mais devem ser administradas por via IV em infusão contínua.</p>	<p><b>Rocefin</b> 15 dias até 12 anos = dose única diária de 20 a 80mg/kg. Crianças de 50 kg ou mais, utilizar a posologia de adultos. Duração do tratamento: mínimo de 48 a 72 horas após o desaparecimento da febre ou após erradicação da bactéria</p>

<sup>1</sup> Não consta no FTN a apresentação de suspensão pediátrica. Não tem indicação para infecções do trato respiratório

<sup>2</sup> Utilizou-se dados do medicamento genérico, pois o referência não consta no bulário eletrônico da ANVISA nem no site do fabricante (PFIZER) até a presente data 10/04/2017.

APÊNDICE F: Posologia dos fármacos apresentada nos documentos estrangeiros avaliados para rinossinusite

Documento	Diretrizes, Consensos e Manuais		Monografias			Bulas	
	GAS	EPOS	MICROMEDEX	BNFC	WHOFC	BULA EUA	BULA RU
Medicamento							
<b>Amoxicilina</b>	45mg/kg dividida em 2 doses	40mg/kg ou 80mg/kg	Amoxil 2011 Casos leves a moderados 25mg/kg/dia divididas em duas doses. Casos graves 45mg/kg divididas em duas doses	- <b>Neonatos (7 a 28 dias):</b> 30mg/kg máx 125mg por dose - <b>1 a 11 meses =</b> 125mg; - <b>1 a 4 anos =</b> 250mg; - <b>5 a 12 anos =</b> 500mg; Para todas as faixas etárias 3 vezes ao dia, durante 7 dias	Até 10 anos de idade = 125 mg 3 vezes/dia;  Mais de 10 anos = 250 mg três vezes ao dia; Dobrar dose em infecções graves	Amoxicilina 2017 - Neonatos e menores de 3 meses máximo de 30mg/kg/dia - Acima de 3 meses: 25mg/kg/dia e se grave 45mg/kg/dia divididas em duas doses. Ambos durante 10 dias.	2016 20 a 90 mg/kg/dia em doses divididas
<b>Amox+clav</b>	80 a 90 mg/kg por dia em 2 doses divididas	Não recomenda dose, mas comenta revisões que utilizaram 90mg+6,4mg de amox+clav/kg/dia	<b>Até 3 meses de idade:</b> 30mg/kg/dia <b>Acima de 3 meses (até 40kg):</b> 20 a 40mg/kg/dia	- <b>Neonatos (7 a 28 dias):</b> 6,25+1,55mg/kg - <b>1 a 11 meses:</b> 6,25+1,55mg/kg 3 vezes ao dia ou 125mg 3 vezes ao dia - <b>1 a 4 anos:</b> 6,25+155mg/kg 3 vezes ao dia ou 125mg 3 vezes ao dia - <b>5 a 12 anos:</b> 7,5+1,86mg/kg 3 vezes ao dia ou 250mg 3 vezes ao dia	Amox+clav: Menor de 1 ano 20 mg / kg diariamente em três doses divididas; 1-6 anos 125 mg a cada 8 horas (375mg) 6-12 anos, 250 mg a cada 8 horas (750mg)	<b>Amoxicilina+clavulanato 2017</b> 90mg+6,4mg/kg/dia dividida em 2 doses, durante 10 dias.	<b>Augmentin 2017 Crianças &lt;40 kg</b> 20 mg/5 a 60 mg/15 mg/kg/dia divididas em 3 doses  <b>Augmentin DUO 2016</b> 25 mg+3,6 mg / a 45 mg + 6,4 mg/kg/dia administrado em 2 doses. Até 70mg+10 mg/kg/dia, divididas em 2 doses podem ser consideradas em maiores de 2 anos.

Continuação

<b>SMX+TMP</b>	Não indica devido à resistência à <i>H. influenzae</i> e <i>S. pneumoniae</i>	Não apresenta dados para esse medicamento, mas o cita como uma alternativa de tratamento para alérgicos a penicilinas.	Não apresenta indicação para rinossinusite	<b>6 semanas a 5 meses:</b> 120mg <b>6 meses a 5 anos:</b> 240mg 2 vezes ao dia <b>6 a 11 anos:</b> 480mg <b>12 anos ou mais:</b> 960mg. Para todas as faixas etárias, 2 vezes ao dia.	Acima de 6 semanas 2 vezes ao dia. (expressa em relação a trimetopina)	Não apresenta posologia para rinossinusite.	Não apresenta indicação para rinossinusite
<b>Ceftriaxona</b>	Dose única de Ceftriaxona 50mg/kg/dose, administrada de forma IV	Não apresenta dados para esse medicamento, mas cita que as Cefalosporinas são uma alternativa de tratamento.	Não apresenta indicação para rinossinusite	Na monografia da ceftriaxona, não consta indicação para rinossinusite, logo não apresenta posologia para tal doença.	Neonato até 7 dias: 50mg/kg/dia Neonato acima de 7 dias: 75mg/kg/dia. Acima de 1 mês com menos de 50 kg: 50 a 100mg/kg/dia.	Não apresenta indicação para rinossinusite.	Não apresenta indicação para rinossinusite
<b>Axetilcefuroxima</b>	Apenas recomenda para pacientes alérgicos a penicilinas, mas não indica posologia	Apenas recomenda a classe dos cefalosporinas, mas não indica posologia	Ceftin 2015 Suspensão 3 meses a 12 anos: 30 mg/kg/dia, VO, dividida em 2 doses, durante 10 dias.	<b>Crianças de 3 meses a 1 ano:</b> 10mg/kg/dia, <b>2 a 11 anos:</b> 15mg/kg/dia <b>12 anos ou mais:</b> 250mg 2 vezes ao dia.	Não consta na List of Essential Medicines for Children da OMS	Ceftin 2017 Acima de 3 meses: 30mg/kg/dia Acima de 13 anos: 250mg a cada 12h. Ambas durante 10 dias	<b>Zinnat 250mg/5ml</b> 10mg/kg 2 vezes ao dia.
<b>Macrolídeos:</b> <b>Azitromicina</b> <b>Claritromicina</b>	Não indica devido à resistência à <i>H. influenzae</i> e <i>S. pneumoniae</i>	Não apresenta dados para esse medicamento, mas o cita como uma alternativa de tratamento para alérgicos a penicilinas.	Azitromicina Acima de 6 meses 10mg/kg/dia, durante 3 dias Claritromicina Não tem indicação para rinossinusite	Azitromicina <b>6 meses a 17 anos:</b> 10mg/kg, durante 3 dias. Claritromicina Não tem indicação para rinossinusite	Não tem indicação para doenças do trato respiratório	Acima de 6 meses <b>Azitromicina 2018:</b> 10mg/kg/dia durante 3 dias <b>Claritromicina 2017</b> 15mg/kg/dia divididas em duas doses, durante 10 dias.	<b>Zithromax 2007</b> Acima de 6 meses 10mg/kg/dia. Duração do tratamento: 3 dias <b>Klaricid</b> 7,5mg/kg 2 vezes ao dia, durante 5 a 10 dias

*APÊNDICE G: Análise das referências bibliográficas citadas nas fontes utilizadas neste trabalho*

Faringotonsilite		
Título do documento	Referências	Tipo de estudo
Diretrizes Brasileiras para o diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática (DBFR) 2009	Gerber MA. Antibiotic resistance in group A streptococci. <i>Pediatr Clin North Am.</i> 1995; 42: 539-51	Artigo de Revisão
	Pichichero ME. A review of evidence supporting the American Academy of Pediatrics recommendation for prescribing cephalosporin antibiotics for penicillin-allergic patients. <i>Pediatrics.</i> 2005 Apr; 115 (4): 1048-57.	Artigo de Revisão
	Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. <i>BMC Cardiovascular Disorders.</i> 2005; 5: 11	Artigo de Revisão
	Beggs S, Peterson G, Tompson A. Antibiotic use for the prevention and treatment of rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. Report for the 2nd Meeting of World Health Organization's subcommittee of the Expert Committee of the Selection and Use of Essential Medicines; 2008 Oct 29-Sept 3; Geneva: WHO; 2008	Artigo de Revisão
	Gerber MA, Baltimore RS, Eaton CB, Gewitz M, Rowley AH, Shulman ST, <i>et al</i> ; American Academy of Pediatrics. Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcal pharyngitis: a scientific statement from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, the Interdisciplinary Council on Functional Genomics and Translational Biology, and the Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. <i>Circulation.</i> 2009; 119: 1541-51	Artigo de Revisão
Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010	WHO Model Formulary, 2008. Disponível em: <a href="http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf">www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf</a>	Formulário oficial da WHO
	BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <a href="https://www.medicinescomplete.com/mc">https://www.medicinescomplete.com/mc</a>	Formulário oficial Britânico
	KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <a href="http://www.portaldapesquisa.com.br/">http://www.portaldapesquisa.com.br/</a>	Base de dados Micromedex
Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II. (MS) 2013	GERBER, M. A. <i>et al.</i> Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcalpharyngitis: a scientific statement from the american heart association rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease committee of the council on cardiovascular disease in young, the interdisciplinary council on functional genomics and translational biology, and the interdisciplinary council on quality of care and outcomes research: endorsed by the american academy of pediatrics. <b>Circulation</b> , United States, v. 119, p. 1541-1551, 2009.	Artigo de Revisão
Streptococcal acute pharyngitis- Review article (SBMT) 2014	Barbosa PJB, Müller RE. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Sociedade Brasileira de Pediatria e Sociedade Brasileira de Reumatologia. Diretrizes Brasileiras para Diagnóstico, Tratamento e Prevenção da Febre Reumática. <i>Arq Bras Cardiol</i> 2009; 93 (supl 4):1-18.	Diretriz - Artigo de Revisão
	Myers AL, Jackson MA, Selvarangan R, Goering RV, Harrison C. Genetic commonality of macrolide-resistant group A beta hemolytic streptococcus pharyngeal strains. <i>Ann Clin Microbiol Antimicrob</i> 2009; 8:33.	Artigo de Revisão
	Chiappini E, Regoli M, Bonsignori F, Sollai S, Parretti A, Galli L, <i>et al.</i> Analysis of different recommendations from international	Artigo de Revisão

Continuação

	guidelines for the management of acute pharyngitis in adults and children. <i>Clin Ther</i> 2011; 33:48-58.	
Guideline Infecções das Vias Aéreas Superiores (GIVAS)	Bailey. Head & Neck Surgery - Otolaryngology.	Livro
	Cummings. Head and Neck Surgery Otolaryngology, 1992.	Livro
	Otolaryngology Clinics of North America 2000 February; 33(1).	Não localizada
	II Manual of Pediatric Otorhinolaryngology - IAPO / IPOS 2001.	Manual
	Tratado de Otorrinolaringologia da Sociedade Brasileira de ORL 2003, volume 3	Manual
	Casey JR, Pichichero ME. Metaanalysis of short course antibiotic treatment for group a streptococcal tonsillopharyngitis. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2005;24(10):909-17.	Artigo de Revisão – Metaanálise
Bula do medicamento referência	Não informado	
Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis American Heart Association (AHA) 2009	Denny FW, Wannamaker LW, Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Custer EA. Prevention of rheumatic fever: treatment of the preceding streptococcal infection. <i>J Am Med Assoc.</i> 1950;143:151–153.	Artigo – Estudo experimental
	Wannamaker LW, Rammelkamp CH Jr, Denny FW, Brink WR, Houser HB, Hahn EO, Dingle JH. Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin. <i>Am J Med.</i> 1951;10:673– 695.	Artigo – Estudo experimental
	Bass JW, Crast FW, Knowles CR, Onufer CN. Streptococcal pharyngitis in children: a comparison of four treatment schedules with intramuscular penicillin G benzathine. <i>JAMA.</i> 1976;235:1112–1116.	Artigo - Estudo experimental
	Chun LT, Reddy DV, Yamamoto LG. Rheumatic fever in children and adolescents in Hawaii. <i>Pediatrics.</i> 1987;79:549 –552.	Artigo – Estudo observacional
	Griffiths SP, Gersony WM. Acute rheumatic fever in New York City (1969 to 1988): a comparative study of two decades. <i>J Pediatr.</i> 1990;116:882–887.	Artigo – Estudo observacional
	Ferguson GW, Shultz JM, Bisno AL. Epidemiology of acute rheumatic fever in a multiethnic, multiracial urban community: the Miami-Dade County experience. <i>J Infect Dis.</i> 1991;164:720 –725	Artigo – Estudo observacional
	Pichichero ME, Margolis PA. A comparison of cephalosporins and penicillin in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis: a meta-analysis supporting the concept of microbial copathogenicity. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 1991;10:275–281.	Artigo de revisão – Metaanálise
	Block SL, Hedrick JA, Tyler RD. Comparative study of the effectiveness of cefixime and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis in children and adolescents. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 1992;11:919 –925.	Artigo – Estudo Experimental
	Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. <i>BMJ.</i> 1993;306:1170–1172.	Artigo – Estudo Experimental
	Gooch WM III, McLinn SE, Aronovitz GH, Pichichero ME, Kumar A, Kaplan EL, Ossi MJ. Efficacy of cefuroxime axetil suspension compared with that of penicillin V suspension in children with group A streptococcal pharyngitis. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 1993;37:159 –163.	Artigo – Estudo Experimental
Feder HM Jr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with	Artigo – Estudo Experimental	



Continuação

	<p>amoxicillin. <i>Pediatrics</i>. 1999;103:47–51.</p> <p>Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best. <i>Pediatrics</i>. 2000;105:423– 424</p> <p>Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, Kaplan EL, Johnson DR, Norton HJ, Roddey OF, Martin ES, Swetenburg RL, Koonce EW, Felkner MM, Giftos PM. Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2006;25:761–767.</p> <p>Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. <i>Arch Dis Child</i>. 2008;93:474–478.</p>	<p>Artigo de revisão</p> <p>Artigo – Estudo Experimental</p> <p>Artigo – Estudo Experimental</p>
WHO Model Formulary for Children (WHOFC) 2010	<p>Kemp CA, McDowell JM. <i>Paediatric pharmacopoeia</i>. 13th ed. Melbourne, Royal Children's Hospital, 2002.</p> <p>Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. <i>WHO model formulary</i>. Geneva, World Health Organization, 2008.</p> <p>The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). <i>WHO Technical Report Series, 2009, 950</i> (<a href="http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf">http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf</a>).</p> <p>Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. <i>Pediatric dosage handbook</i>. 16th ed. Hudson, Lexi-Comp, 2009.</p> <p>Paediatric Formulary Committee. <i>British national formulary for children 2009</i>. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.</p> <p>Rossi S, ed. <i>Australian medicines handbook</i>. Adelaide, Australian Medicines Handbook, 2009</p> <p>WHO expert committee on the selection and use of essential medicines.</p> <p>Klasco RK, ed. <i>Drugdex system</i>. Greenwood Village, Thomson Micromedex, 2010. (<a href="http://www.thomsonhc.com">http://www.thomsonhc.com</a>, accessed 10 February 2010).</p>	<p>Farmacopia Pediátrica Australiana</p> <p>Formulário oficial da WHO</p> <p>Lista oficial de medicamentos essenciais da WHO</p> <p>Livro</p> <p>Formulário Oficial Britânico</p> <p>Livro</p> <p>Lista oficial de medicamentos essenciais da WHO</p> <p>Base de dados Micromedex</p>

Continuação

Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Group A Streptococcal Pharyngitis (IDSA/AAFP) 2012	Wannamaker LW, Rammelkamp CHJr, Denny FW, <i>et al.</i> Prophylaxis of acute rheumatic fever by treatment of the preceding streptococcal infection with various amounts of depot penicillin, <i>Am J Med</i> , 1951, vol. 10 (pg. 673-95)	Artigo – Estudo experimental
	Bass JW, Crast FW, Knowles CR, Onufer CN. Streptococcal pharyngitis in children. A comparison of four treatment schedules with intramuscular penicillin G benzathine, <i>JAMA</i> , 1976, vol. 235 (pg. 1112-6)	Artigo – Estudo experimental
	Gerber MA, Spadaccini LJ, Wright LL, Deutsch L, Kaplan EL. Twice-daily penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis, <i>Am J Dis Child</i> , 1985, vol. 139 (pg.1145-8)	Artigo – Estudo experimental
	Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A, Dolginov F. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day, <i>BMJ</i> , 1993, vol. 306 (pg. 1170-2)	Artigo – Estudo experimental
	Feder HMJr, Gerber MA, Randolph MF, Stelmach PS, Kaplan EL. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin, <i>Pediatrics</i> , 1999, vol. 103 (pg. 47-51)	Artigo – Estudo experimental
	Bass JW, Person DA, Chan DS. Twice-daily oral penicillin for treatment of streptococcal pharyngitis: less is best, <i>Pediatrics</i> , 2000, vol. 105	Artigo de Revisão
	Gerber MA, Tanz RR. New approaches to the treatment of group A streptococcal pharyngitis, <i>Curr Opin Pediatr</i> , 2001, vol. 13 (pg. 51-5)	Artigo de Revisão
	Clegg HW, Ryan AG, Dallas SD, <i>et al.</i> Treatment of streptococcal pharyngitis with once-daily compared with twice-daily amoxicillin: a noninferiority trial, <i>Pediatr Infect Dis J</i> , 2006, vol. 25 (pg. 761-7)	Artigo – Estudo experimental
Lennon DR, Farrell E, Martin DR, Stewart JM. Once-daily amoxicillin versus twice-daily penicillin V in group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis, <i>Arch Dis Child</i> , 2008, vol. 93 (pg. 474-8)	Artigo – Estudo experimental	
British National Formulary For Children (BNFC) 2016-2017	Não informado	
Bula Reino Unido	Não informado	
Bula Estados Unidos	Não informado	
Recomendações Micromedex 2017	Product Information: BICILLIN(R)L-A suspension for IM injection, penicillin G benzathine suspension for IM injection. King Pharmaceuticals, Bristol, TN, 2006.	Bula do medicamento
	GERBER, M. A. <i>et al.</i> Prevention of rheumatic fever and diagnosis and treatment of acute streptococcalpharyngitis: a scientific statement from the american heart association rheumatic fever, endocarditis, and kawasaki disease committee of the council on cardiovascular disease in young, the interdisciplinary council on functional genomics and translational biology, an the interdisciplinary council on qualityof care and outcomes research: endorsed by the american academy of pediatrics. <i>Circulation</i> , United States, v. 119, p. 1541-1551, 2009.	Artigo de Revisão
	Product Information: penicillin V potassium oral tablet, powder for solution, penicillin V potassium oral tablet, powder for solution. Teva Pharmaceuticals USA (per DailyMed), Sellersville, PA, 2010.	Bula do medicamento

Continuação

Otitis		
Antimicrobianos na Prática Clínica: Pediátrica Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria (SBP) 2001-2003	Rosenfeld, RM; Vertrees, JE; Carr, J - Clinical efficacy of antimicrobial drugs for acute otitis media: meta-analysis of 5400 children from thirty three randomized trials - J. Pediatr; 1994, 124: 355-367.	Artigo de revisão – metaanálise
	Pichichero, ME; Cohen, R - Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusites and tonsillopharyngites - Pediatr Infect. Dis; 1997, 16:680-95.	Artigo de revisão
	Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia - Consenso sobre otites médias - Rev. Bras. ORL; 1999, 65(supl. 8): 5-13.	Consenso
Formulário Terapêutico Nacional (FNT) 2010	WHO Model Formulary, 2008. Disponível em: <a href="http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf">www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf</a>	Formulário oficial da WHO
	BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <a href="http://www.medicinescomplete.com/mc">http://www.medicinescomplete.com/mc</a>	Formulário oficial Britânico
	KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <a href="http://www.portaldapesquisa.com.br/">http://www.portaldapesquisa.com.br/</a>	Base de dados Micromedex
Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, (MS) 2013	FIGUEIREDO, C.; PIGNATARI, S. S. N. Infecções das Vias Respiratórias Superiores. In: TARANTINO, A. B. (Org.). Doenças pulmonares. 6. ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. p. 156-166	Livro
Otitis média aguda em crianças Resumo da diretriz da Associação Holandesa de Clínica Geral (NHG) M09, segunda revisão. (SBMF) 2013	Damoiseaux RAMJ, Van Balen FAM, Hoes AW, Verheij TJ, DeMelker RA. Primary care based randomised, double blind trial of amoxicillin versus placebo for acute otitis media in children aged under 2 years. BMJ 2000a;320:350-4.	Artigo – Estudo experimental
Otitis aguda em pediatria: atualize-se. Boletim da sociedade de pediatria de São Paulo. (SPSP) 2016	Não foi possível identificar, pois a fonte não relaciona suas referências no decorrer do texto, elas somente estão listadas no final do mesmo.	Diretriz - Artigo de Revisão
Bula do medicamento referência	Não informado	
WHO Model Formulary for Children (WHOFC) 2010	Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. WHO model formulary. Geneva, World Health Organization, 2008.	Formulário oficial da WHO
	WHO expert committee on the selection and use of essential medicines. The selection and use of essential medicines: report of the WHO Txpert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). WHO Technical Report Series, 2008, 950 ( <a href="http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf">http://www.who.int/medicines/publications/essentialmeds_committeereports/TRS_950.pdf</a> ).	Lista oficial de medicamentos essenciais da WHO
	Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. Pediatric dosage handbook. 16th ed. Hudson, Lexi-Comp, 2009.	Livro
	Paediatric Formulary Committee. British national formulary for children 2009. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.	Formulário oficial Britânico
Otitis média. National Guideline clearinghouse (AHRQ) 2013	Turner, D <i>et al.</i> (2002) Acute otitis media in infants younger than two months of age: microbiology, clinical presentation and therapeutic approach. Pediatr Infect Dis J 21:669-674	Artigo – Estudo Observacional
	Piglansky, L, <i>et al.</i> (2003) Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. Pediatr Infect Dis J 22:405-412	Artigo – Estudo Observacional

Continuação

	American Academy of Pediatrics and American Academy of Family Physicians Subcommittee on Management of Acute Otitis Media. Diagnosis and management of acute otitis media. <i>Pediatrics</i> 2004; 113: 1451-1465	Diretriz - Artigo de Revisão
	Le Saux, N, <i>et al.</i> (2005) A randomized, double-blind, placebo-controlled noninferiority trial of amoxicillin for clinically diagnosed acute otitis media in children 6 months to 5 years of age. <i>Canadian Med. Assoc. J.</i> 172, 3: 335-341	Artigo – Estudo Experimental
	Shekelle PG, Takata G, Newberry SJ, <i>et al.</i> Management of Acute Otitis Media: Update. Evidence Report/Technology Assessment No. 198. (Prepared by the Rand Evidence-Based Practice Center under Contract No. 290 2007 10056 I). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, November 2010	Diretriz - Artigo de Revisão
	Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, <i>et al.</i> The diagnosis and management of acute otitis media. <i>Pediatrics</i> 2013; 131(3):e964-e999.	Diretriz - Artigo de Revisão
The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media Clinical Guideline. <b>(AAP) 2013</b>	Klein JO. Microbiologic efficacy of antibacterial drugs for acute otitis media. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 1993;12(12): 973–975	Artigo – Estudo Observacional
	Piglansky L, Leibovitz E, Raiz S, <i>et al.</i> Bacteriologic and clinical efficacy of high dose amoxicillin for therapy of acute otitis media in children. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2003;22(5):405–413	Artigo – Estudo Observacional
Contemporary Concepts in Management of Acute Otitis Media in Children <b>(HS) 2014</b>	Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, <i>et al.</i> The diagnosis and management of acute otitis media. <i>Pediatrics.</i> 2013; 131(3):e964–99. [PubMed: 23439909]	Diretriz - Artigo de Revisão
British National Formulary For Children <b>(BNFC) 2016-2017</b>	Não informado	
Bula Reino Unido	Não informado	
Bula Estados Unidos	Não informado	
Recomendações <b>Micromedex 2017</b>	Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, <i>et al.</i> The diagnosis and management of acute otitis media. <i>Pediatrics</i> 2013; 131(3):e964-e999.	Diretriz - Artigo de Revisão
<b>Rinossinusite</b>		
Antimicrobianos na Prática Clínica: Pediátrica Guia Prático para Manejo no Ambulatório, na Emergência e na Enfermaria <b>(SBP) 2001-2003</b>	Gwaltney, JM - Acute community - acquired sinusitis - <i>Clin Infect Dis</i> ; 1996, 23:1209-25	Artigo de revisão
	Pichichero, ME; Cohen, R - Shortened course of antibiotic therapy for acute otitis media, sinusitis and tonsillopharyngites - <i>Pediatr Infect. Dis</i> ; 1997, 16:680-95.	Artigo de revisão
	Araújo, E; Sakano, E; Weckx, LLM – I Consenso Brasileiro sobre rinossinusite - <i>Rev. Bras. ORL</i> ; 1999, 65(supl. 3):6-30	Consenso
	Sociedades Latino Americanas de Otorrinolaringologia - Primeiro Consenso Latino Americano sobre sinusitis - <i>Infect Dis in Clin Pract</i> ; 2001 (suppl. 1): 20-12	Consenso
Diretrizes Brasileiras de Rinossinusite <b>(DBR) 2008</b>	Não foi possível identificar, pois a fonte não relaciona suas referências no decorrer do texto, elas somente estão listadas em grande número no final do mesmo.	
Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010	WHO Model Formulary, 2008. Disponível em: <a href="http://www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf">www.who.int/selection_medicines/list/WMF2008.pdf</a>	Formulário oficial da WHO
	BNF 57 – British National Formulary. London: British Medical Association and The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2009. Disponível em: <a href="https://www.medicinescomplete.com/mc">https://www.medicinescomplete.com/mc</a>	Formulário oficial Britânico

Continuação

	KLASCO R. K. (Ed): DRUGDEX® System. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <a href="http://www.portaldapesquisa.com.br/">http://www.portaldapesquisa.com.br/</a>	Base de dados Micromedex
Recomendações - Atualização de conduta em pediatria nº67 (SPSP) 2013	American Academy of Pediatrics, Sub-committee on Management of Sinusitis and Committee on Quality Improvement. Clinical practice guideline: management of sinusitis. <i>Pediatrics</i> . 2001;108(3):798– 808.  Wald ER, Nash D, Eickhoff J. Effectiveness of amoxicillin/clavulanate potassium in the treatment of acute bacterial sinusitis in children. <i>Pediatrics</i> . 2009;124(1):9–15.  Fokkens WJ, Lund VC, Mullol J, Bachert C <i>et al</i> . European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis 2012. <i>Rhinology</i> . 50: S23.  Wald ER, Applegate KE, Bordley C <i>et al</i> . Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years <i>Pediatrics</i> 2013;132:e262– e280).	Diretriz - Artigo de Revisão  Artigo – Estudo Experimental  Position Paper  Diretriz Artigo de revisão
Acolhimento à demanda espontânea: Queixas mais comuns na Atenção Básica Cadernos de Atenção Básica, n. 28, Volume II, 2013	Diretrizes Brasileiras De Rinossinusites, 2008.	Diretriz - Artigo de revisão
Bula do medicamento referência	Não informado	
WHO Model Formulary for Children (WHOFC) 2010	Hill SR, Kouimtzi M, Stuart MC, eds. WHO model formulary. Geneva, World Health Organization, 2008.  WHO expert committee on the selection and use of essential medicines. The selection and use of essential medicines: report of the WHO expert committee, October 2007 (including the model list of essential medicines for children). WHO Technical Report Series, 2008, 950 ().  Hodding JH, Kraus DM, Taketomo CK. Pediatric dosage handbook. 16th ed. Hudson, Lexi-Comp, 2009.  Paediatric Formulary Committee. British national formulary for children 2009. London, BMJ Group RBS Publishing, 2009.	Formulário oficial da WHO  Lista oficial de medicamentos essenciais da WHO  Livro  Formulário oficial Britânico
European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012	Wang DY, Wa rdani RS, Singh K, Thanaviratnanich S, Vicente G, Xu G, <i>et al</i> . A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. <i>Rhinology</i> . 2011 Sep;49(3):264-71 .	Artigo – Estudo observacional
Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Acute Bacterial Sinusitis in Children Aged 1 to 18 Years 2013	Garbutt J, St Geme JW, III, May A, Storch GA, Shackelford PG. Developing community-specific recommendations for first-line treatment of acute otitis media: is high dose amoxicillin necessary? <i>Pediatrics</i> .2004;114(2):342–347	Artigo – Estudo observacional
British National Formulary For Children (BNFC) 2016-2017	Não informado	
Bula Reino Unido	Não informado	
Bula Estados Unidos	Não informado	
Recomendações Micromedex 2017	Product Information: AMOXIL(R) oral capsules, tablets, powder for oral suspension, amoxicillin oral capsules, tablets, powder for oral suspension. Dr Reddy's Laboratories (per FDA), Bridgewater, NJ, 2011.	Bula do medicamento

