

**USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS  
À UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM  
CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA COORTE BRISA.**

**SÃO LUÍS - MA  
JANEIRO - 2017**

**DANIELLE FRANÇA FURTADO**

**USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DE  
ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA COORTE BRISA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dra. Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves

**SÃO LUÍS - MA**

**JANEIRO – 2017**

**USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DE  
ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA COORTE BRISA**

Danielle França Furtado

Dissertação aprovada em \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ pela banca  
examinadora constituída dos seguintes membros:

**Banca Examinadora:**

---

Prof<sup>ª</sup> Dra. Maria Teresa Seabra Soares de Britto e Alves  
Orientador(a)  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Helena Seabra Soares de Britto  
Examinador Externo  
Universidade Federal do Maranhão

---

Prof<sup>ª</sup>. Dra. Maria Inês Battistella Nemes  
Examinador Externo  
Universidade de São Paulo

Dedico este trabalho ao meu pai Gilberto (*in memoriam*) por todo o amor, dedicação e sacrifício que deu a mim para que eu pudesse ter uma boa educação. Quanta saudade.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser meu apoio, minha fortaleza, meu sustento. O responsável por mais esta conquista. Obrigada por me fazer permanecer firme em meus objetivos.

A minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Teresa Seabra de Britto e Alves, pelos grandes ensinamentos a mim dedicados neste tempo, pelo apoio incondicional, pela paciência e confiança depositada em meu trabalho. A você minha eterna gratidão.

Ao meus pais, Gilberto Câmara França e Maria da Conceição Pereira França, por todos os ensinamentos dedicados a mim. Vocês são razões do meu viver. EXEMPLO de tudo que um pai e mãe devem ter. Obrigada por me ensinar que estudar é o melhor caminho a seguir.

Ao meu esposo Alexandre Magno Morais Furtado, por ser meu grande amor e companheiro. Por saber como ninguém ter paciência comigo, por fazer de tudo para me ajudar e me agradar, e sobretudo, por me entender nos momentos mais difíceis deste mestrado.

Aos meus irmãos Eduardo e Gilberto, por me incentivarem desde criança a estudar e por muitas vezes assumirem o papel de pais, quando papai e mamãe não estavam por perto.

Aos meus colegas que conheci no PGSC, em especial Laine, Marianne e Lilian.

À colega Deysiane por ter me ajudado por parte da análise estatística dos dados.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Helena Seabra de Britto por ter me incentivado a não desistir de ingressar neste Programa por acreditar em meu trabalho e em minha dedicação.

A todos os meus colegas de trabalho do Núcleo de Gestão de Qualidade do HUUFMA, especialmente a Dr Paulo, Darci, Vivian, Laurenice, Claudine e Nara. Por terem acompanhado minha luta e dedicação neste período de estudo.

À Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva (PGSC) por oferecer tão importante Mestrado para a formação do profissional de Saúde.

Aos professores do PGSC, por serem verdadeiros mestres e pelo excelente ensinamento.

À Secretaria do PGSC por estarem sempre dispostos a nos orientar em qualquer dúvida.

A todos os colaboradores do Projeto BRISA e ao CNPq, FAPESP, FAPEMA e PRONEX, por seus apoios financeiros.

À Secretaria Municipal de Saúde por me conceder a licença para ingressar neste mestrado, em especial a chefia imediata, Wanderly Barbosa Silva, por não medir esforços para que eu fosse liberada.

Ao Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, representado pela Dra Iara, Dra Leandra e Dr Leonardo, por compreender a necessidade da minha ausência nestes últimos três meses para que eu pudesse finalizar este trabalho.

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma do estudo Coorte nascimento BRISA. São Luís, Maranhão, Brasil, 2010.....	31
Figura 2 - Modelo de análise hierarquizado para uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses.....	39

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características das mães da Coorte BRISA segundo variáveis sócioeconômicas, demográficas e de saúde. São Luís, MA, 2010.....	54
Tabela 2 - Características das crianças de 13 a 35 meses da Coorte BRISA segundo variáveis sóciodemográficas e de saúde. São Luís, MA, 2010. ....	55
Tabela 3 - Medicamentos usados por crianças da Coorte BRISA de 13 a 35 meses conforme grupo anatômico e terapêutico da Classificação ATC. São Luís, MA, 2011-2013.....	56
Tabela 4 - Análise não ajustada dos fatores associados à utilização de antimicrobianos por crianças de 13 a 35 meses da Coorte BRISA. São Luís, MA, 2011-2013.....	57
Tabela 5 - Análise hierarquizada ajustada por regressão de Poisson dos fatores associados à utilização de antimicrobianos por crianças de 13 a 35 meses da Coorte BRISA. São Luís, MA, 2011-2013.....	59

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	- Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	- <i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
BRISA	- Coorte de base populacional, realizada em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto e São Luís.
CEPEC	- Centro de Pesquisa Clínica do HUUFMA
DCB	- Denominação Comum Brasileira
EUM	- Estudos de Utilização de Medicamentos
FDA	- Food and Drug Administration
HUUFMA	- Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
IC	- Intervalo de Confiança
IDH	- Índice de Desenvolvimento Humano
IRA	- Infecções Respiratórias Agudas
OMS	- Organização Mundial de Saúde
PSF	- Programa Saúde da Família
RDC	- Resolução da Diretoria Colegiada
RP	- Razão de Prevalência
RENAME	- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RN	- Recém – Nascido
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
USP	- Universidade de São Paulo
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva
UTINEO	- Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

FURTADO, Danielle França, **Uso de Medicamentos e Fatores Associados à Utilização de Antimicrobianos em Crianças de 13 a 35 meses da Coorte Brisa**, 2017, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 104p.

## RESUMO

Para analisar o uso de medicamentos e os fatores associados ao uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses no município de São Luís – MA um estudo descritivo, analítico, transversal foi conduzido, utilizando dados amostrais da Coorte BRISA, em dois momentos: na etapa do nascimento de janeiro a dezembro de 2010 e na etapa do primeiro seguimento de abril de 2011 a janeiro de 2013. A amostra deste estudo foi de 3308 crianças com idade de 13 a 35 meses. Realizada análise descritiva das variáveis socioeconômicas, demográficas e de saúde. O uso de medicamentos nos 15 dias anteriores à entrevista foi classificado por meio da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* e para analisar os fatores associados à utilização de antimicrobianos foi ajustado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta com inclusão das variáveis independentes utilizando-se a abordagem hierarquizada. Das crianças acompanhadas, o uso de pelo menos um medicamento foi de 90,9%, já o uso de pelo menos um antimicrobiano, considerando antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antiparasitários, foi de 23,8%. Os medicamentos classificados pelos grupos anatômicos mais utilizados foram: com ação no sistema respiratório 83,5%, seguidos pelos que atuam no sistema nervoso 28,4%, pelos medicamentos do trato alimentar e metabolismo 23,5% e antiinfeciosos de uso sistêmico 10,5%. Os fatores associados ao uso de antimicrobianos após análise ajustada foram: percepção da saúde da criança pela mãe (Regular/Ruim: RP=1,37,  $p<0,001$ ), apresentar morbidade pós - nascimento (RP=1,50,  $p<0,001$ ) e tempo de aleitamento materno (Mamar entre 3 a 6 meses: RP=1,34  $p=0,013$ ). O consumo elevado de medicamentos reforça a necessidade de promoção do uso racional para essa faixa etária, uma vez que são limitadas as informações a cerca dos efeitos da farmacoterapia no organismo infantil. Os fatores associados ao uso de antimicrobianos apontam a importância que esses medicamentos exercem no processo saúde-doença, permitindo aos gestores a melhor compreensão desse processo e a consequente realização de ações direcionadas à assistência à saúde da criança, com ampliação do acesso a esses medicamentos de forma segura e adequada às especificidades da farmacoterapia infantil.

**Palavras-chave:** uso de medicamentos, crianças, antimicrobianos, farmacoepidemiologia.

FURTADO, Danielle França, **Uso de Medicamentos e Fatores Associados à Utilização de Antimicrobianos em Crianças de 13 a 35 meses da Coorte Brisa**, 2017, Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 104p.

### ABSTRACT

To analyze the medication use and associated factors to antimicrobials use in children aged 13 to 35 months in the city of São Luis – MA. A descriptive, analytical and cross-sectional study was conducted using BRISA Cohort sample data at two moments: Stage of the birth from January to December 2010 and in the stage of the first follow-up from April 2011 to January 2013. The sample of this study was 3308 children aged 13 to 35 months. Descriptive analysis of socioeconomic, demographic and health variables was carried out. The medication use in the 15 days prior to the interview was classified by means of the *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* and to analyze the factors associated with the use of antimicrobials the Poisson regression model with robust variance was adjusted with inclusion of the independent variables using the hierarchical approach. Of the children followed up, the use of at least one medication was 90.9%; at least one antimicrobial, considering antibacterial, antifungal, antiviral and antiparasitic drugs, was 23.8%. The medicines classified by the most used anatomic groups were: respiratory activity in 83.5%, followed by those in the nervous system 28.4%, by medicines of the alimentary tract and metabolism 23.5%, and anti-infectives of systemic use 10.5%. The factors associated with the use of antimicrobials after adjusted analysis were: Maternal perception about the child's health (Regular / Bad: PR = 1.37,  $p < 0.001$ ), post - birth morbidity (PR = 1.50,  $p < 0.001$ ) and time of breastfeeding (Suck between 3 and 6 months: PR = 1.34  $p = 0.013$ ). The high consumption of drugs reinforces the need to promote rational use for this age group, since the information about the effects of pharmacotherapy in the infant organism is limited. Factors associated with the use of antimicrobials point to the importance of these drugs in the health-disease process, allowing managers to better understand this process and the consequent implementation of actions directed at the health care of the child, with increased access to these medicines. Safe and appropriate to the specificities of infantile pharmacotherapy.

**Key words:** drug utilization, children, antimicrobials, pharmacoepidemiology.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	13
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	15
<b>2.1. GERAL</b> .....	15
<b>2.2. ESPECÍFICOS</b> .....	15
<b>3. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	16
<b>3.1. Considerações sobre Medicamentos</b> .....	16
<b>3.2. Aspectos da Farmacoterapia Pediátrica</b> .....	16
<b>3.3. Alterações Farmacocinéticas em Crianças</b> .....	18
<b>3.4. Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM)</b> .....	20
<b>3.5. Estudos de Utilização de Medicamentos em Pediatria</b> .....	21
<b>3.6. Considerações sobre Antimicrobianos</b> .....	22
<b>3.7. Utilização de Antimicrobianos em Pediatria e Fatores Associados</b> .....	26
<b>4. ASPECTOS METODOLÓGICOS</b> .....	27
<b>4.1. Delineamento do Estudo</b> .....	27
<b>4.2. Local do Estudo</b> .....	27
<b>4.3. População e Amostra em Estudo</b> .....	28
<b>4.4. Procedimentos de Coleta de Dados</b> .....	30
<b>4.5. Coleta dos Dados Referente aos Medicamentos Consumidos pelas Crianças</b> .....	33
<b>4.6. Variáveis Analisadas</b> .....	33
<b>4.7. Análise Estatística</b> .....	36
<b>4.8. Aspectos Éticos</b> .....	38
<b>5. RESULTADOS</b> .....	40
<b>5.1. Artigo</b> .....	40
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	69
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	70
<b>ANEXO A – FICHA DE CONTROLE DE NASCIMENTOS E ENTREVISTAS</b> .....	77
<b>ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	78
<b>ANEXO C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – MÃE</b> .....	81
<b>FORMULÁRIO NASCIMENTO – MÃE</b> .....	81
<b>ANEXO D – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – RECÉM-NASCIDO</b> .....	89
<b>FORMULÁRIO NASCIMENTO</b> .....	89
<b>ANEXO E – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – CRIANÇA</b> .....	91

<b>FORMULÁRIO DE SEGUIMENTO – PRIMEIRO ANO DE ENTREVISTA .....</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO F – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUUFMA.....</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO G - NORMAS DA REVISTA.....</b>	<b>98</b>

## 1. INTRODUÇÃO

As crianças representam os grupos de populações mais vulneráveis a contrair doenças (ARULMOLI et al., 2009). São os principais usuários dos serviços de saúde, principalmente nos países em desenvolvimento, sendo os primeiros a sofrerem os impactos das mudanças no processo saúde-doença na comunidade, com reflexo para a necessidade do consumo de medicamentos (SANTOS et al., 2009).

A prática de uso de medicamentos em pediatria é baseada principalmente em extrapolações e adaptações do uso em adultos, nas informações obtidas de raros estudos observacionais, nos consensos de especialistas e nos ensaios clínicos realizados, também, em adultos. Assim, se ignoram as diferenças fisiológicas existentes entre essas duas populações, submetendo as crianças aos riscos de uma possível eficácia e segurança não comprovada, ou aparecimento de possíveis eventos adversos não avaliados, representando um risco potencial no processo de utilização (KNOPF e DU, 2009; SANTOS et al., 2009).

Por motivos éticos, legais e econômicos não são realizados ensaios clínicos nessa faixa etária, ocasionando conhecimento limitado sobre os efeitos do medicamento no organismo infantil (CLAVENNA et al., 2009a). Sendo assim, a avaliação da segurança na utilização dos medicamentos por essa população ocorre em geral somente na fase IV (estudos farmacoepidemiológicos), ou seja, durante a comercialização.

Assim, muitos fatores afetam o uso de medicamentos em crianças, e freqüentemente, as preocupações sociais superam as razões médicas (OLIVEIRA et al., 2012), como características sócio-demográficas, posse de planos de saúde, idade da criança inferior a cinco anos, realização de consultas médicas nos últimos dias e percepção materna sobre a saúde da criança (CARRASCO et al., 2009; CLAVENNA et al., 2009b).

É possível considerar, ainda que, as doenças infecciosas são responsáveis por grande parte das morbidades que motivam a realização de consultas médicas, em especial na infância (ABRANTES, 2008). Esses agravos tornam o uso dos antimicrobianos como os agentes terapêuticos mais prescritos na população pediátrica em todo o mundo (STAM et al., 2012; HOLSTIEGE et al., 2013; VERNACCHIO et al., 2013; RISNES et al., 2011).

Pesquisas apontam que a prevalência de antimicrobianos de uso pediátrico tem sido alta, sendo a amoxicilina o fármaco mais prescrito (92%) e a amigdalite a patologia mais frequente (56%) (SILVEIRA et al., 2012). O que tem sido atribuído ao desmame a partir do primeiro ano de vida, levando a uma diminuição das imunoglobulinas e favorecendo o

aparecimento de infecções; e, o maior contato com o mundo exterior à medida que a criança cresce, proporcionando o contato com agentes infecciosos (SIMÕES, 2009).

Outro fato preocupante é que tem sido muito comum a utilização de antibióticos para infecções de provável etiologia viral (ROCHA et al., 2012), especialmente nas infecções respiratórias agudas, quando a dificuldade em se diferenciar a etiologia viral da bacteriana, leva à prescrição profilática e inócua do antibiótico (FIOL et al., 2010).

Os antimicrobianos influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com repercussões potenciais profundas que vem sendo objeto de preocupação mundial (MONREAL et al., 2009). Ao agirem na célula microbiana, podem modificar a microflora do hospedeiro e do ambiente (GONÇALVES, 2009).

Dentre os fenômenos que estão definitivamente vinculados à emergência de cepas resistentes está o uso abusivo, indiscriminado e/ou inadequado de drogas antimicrobianas (BRAIOS et al., 2013; SILVEIRA, 2012). Essa associação está claramente estabelecida e representa um importante problema de Saúde Pública (GOOSSENS, 2009).

Apesar da existência de estudos que exploram quais os fatores que influenciam o uso de medicamentos, poucos têm abordado quais fatores influenciam especificamente o uso de antimicrobianos nos primeiros anos de vida.

Está estabelecida a necessidade de realização de estudos regionais atualizados que possam identificar quais medicamentos estão sendo utilizados em crianças, assim como os fatores que influenciam no seu consumo, pois o uso de medicamentos difere entre regiões e se modifica no decorrer do tempo em função das mudanças do perfil saúde/doença e das políticas de saúde existentes. Assim, as investigações locais permitem identificar, monitorar e produzir informações sobre uso de medicamento pela população (COSTA et al, 2011).

Portanto, estudar a utilização de medicamentos em crianças pode ajudar a compreender os aspectos multifatoriais envolvidos e suas implicações na saúde (OLIVEIRA, 2009), uma forma de direcionar estratégias na perspectiva da otimização dos recursos existentes, da garantia do acesso e da promoção do uso racional, visando à instituição de políticas de saúde que restrinjam o uso inadequado de antimicrobianos, como forma de prevenir a falência dos esquemas terapêuticos atuais.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. GERAL**

Analisar o uso de medicamentos e os fatores associados à utilização de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses do Município de São Luís – MA.

### **2.2. ESPECÍFICOS**

Caracterizar as mães segundo as variáveis socioeconômicas, demográficas e relacionadas à saúde;

Caracterizar as crianças segundo as variáveis sóciodemográficas;

Caracterizar as crianças segundo as variáveis relacionadas à saúde e ao uso de serviços de saúde;

Classificar os medicamentos utilizados por grupo anatômico e terapêutico, segundo a *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* (ATC) da Organização Mundial da Saúde (OMS).

### **3. REFERENCIAL TEÓRICO**

#### **3.1. Considerações sobre Medicamentos**

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamento corresponde a: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido e elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2016).

Modernamente os medicamentos são parte importante da atenção à saúde. Não só salvam vidas e promovem a saúde, como previnem epidemias e doenças (KAR et al., 2010). Além de serem responsáveis por parte significativa do aumento da expectativa e da qualidade de vida da população (ARRAIS, 2009).

São elementos de primeira ordem e constituem ferramentas poderosas para aliviar o sofrimento humano. Produzem curas, prolongam a vida e retardam o surgimento de complicações associadas a doenças, facilitando o convívio entre o indivíduo e a doença. Além disso, é possível considerar seu uso apropriado e inteligente como tecnologia altamente custo-efetiva, uma vez que pode influenciar, de modo maior, a utilização do restante do cuidado em saúde (LEITE et al., 2008).

Como uma tecnologia em expansão e instrumento de lucro para a indústria, torna-se excelente objeto de estudo, pois congrega duas possibilidades de desfecho mediante seu emprego: de benefício ou de risco, usualmente simultâneos, na dependência de múltiplas variáveis (CASTRO, 2000).

Além de ser um indicador de problemas de saúde, o seu uso reflete a existência de desigualdades sociais, deficiências e qualidades do sistema de saúde, a regulação de medicamentos do país, a educação médica, hábitos culturais, composição do mercado farmacêutico, entre outros fatores (CRUZ et al., 2014).

#### **3.2. Aspectos da Farmacoterapia Pediátrica**

O amplo uso de medicamentos sem orientação médica, quase sempre, acompanhado do desconhecimento dos eventos que pode causar, é apontado como um dos motivos dos medicamentos constituírem o principal agente responsável pelas intoxicações humanas registradas no país. As crianças são as maiores vítimas, pois sofrem com as consequências da prática da automedicação, erros de administração, prescrição inadequada;

com a falta de pesquisas adequadas para a liberação do consumo destes medicamentos em sua faixa etária (BOCHNER e LESSA, 2008).

No Brasil, como em outros países em desenvolvimento, as políticas e as normas regulatórias sobre venda e prescrição de medicamentos em pediatria ainda são insuficientes para que o setor esteja livre de riscos relacionados a prescrições e usos inadequados (FERREIRA e LOPES, 2016).

Outro ponto a ser considerado é que a criança apresenta uma característica importante, o crescimento e a maturação constantes. Então, é esperado que a resposta aos medicamentos, seja modulada por vários fatores como a idade, a altura, o peso e o estágio de desenvolvimento ou maturação em que se encontra a criança (BARTELINK et al., 2006).

A prescrição pediátrica deve ser minuciosa, deve considerar os aspectos específicos dessa população como formas farmacêuticas, doses, indicações clínicas com provas de segurança e eficácia. Tarefa difícil de ser cumprida considerando as insuficientes provas que apoiam o uso de medicamentos em crianças (MARCOVITCH et al., 2005). Assim, surge a necessidade de avaliar as características fisiológicas das crianças, de acordo com o seu período de desenvolvimento, e parâmetros farmacocinéticos dos fármacos (BARTELINK et al., 2006).

O uso de medicamentos em crianças pouco ou nada se assemelha à farmacoterapia para adultos. O desenvolvimento cronológico, assim como a maturação dos órgãos e dos sistemas na criança determinam inúmeros processos quantitativos e qualitativos em sua anatomia e fisiologia. Além das doenças que nem sempre apresentam comportamentos iguais ou desfechos semelhantes às de adultos. O conhecimento atual sobre os fenômenos bioquímicos e farmacológicos relacionados à farmacoterapia para crianças ainda apresentam muitas lacunas (CARVALHO et al., 2012).

Além disso, o uso de medicamentos em crianças é indicado quando segue os guias científicos, mas está reconhecido que especialmente nas mais jovens, preocupações sociais podem ter uma forte influência em comparação às razões médicas (OLIVEIRA et al., 2012).

Pode-se considerar ainda que pelas especificidades do paciente pediátrico, a prática de utilização de medicamentos pode mascarar doenças graves, gerar quadros de reações adversas, além de muitas outras complicações (CARVALHO et al., 2008).

As diferenças farmacodinâmicas entre pacientes pediátricos e adultos ainda não tem sido exploradas de modo detalhado. Crianças, em franco desenvolvimento e crescimento, acabam sendo mais susceptíveis a certos medicamentos. Pode-se citar o efeito danoso das

tetraciclinas na formação dentária e da associação de artropatia transitória com o uso de fluorquinolonas (MELLO, 2012).

Estudos prévios envolvendo Coortes de três países Europeus que analisaram o uso de medicamentos em crianças de diversas idades mostraram registros de mais de 5 milhões de prescrições pediátricas, com maior destaque para crianças de até dois anos (STURKENBOOM, 2008). Isso indica a necessidade de uso racional nessa faixa etária, levando-se em consideração a relação risco-benefício (OLIVEIRA et al., 2010).

No âmbito mundial, os três grupos de medicamentos mais utilizados em crianças são os antibióticos, seguidos de analgésicos e/ou antitérmicos. Esses medicamentos são usados incorretamente, destacando-se os problemas quanto ao uso de antibióticos para tratar de doenças cuja etiologia é viral, fármacos cuja efetividade ainda não está comprovada, erros na dose, no intervalo de administração e no tempo de uso, vindo a acarretar riscos à saúde da criança e, no caso dos antibióticos à comunidade (SCARCELA et al., 2011).

Além disso, devem ser destacadas as recomendações preconizadas pela Organização Mundial de Saúde (OMS) ao fazer restrições de uso para vários fármacos amplamente utilizados em crianças no Brasil. Podemos citar, como exemplo, ibuprofeno que não deve ser administrado em crianças abaixo de três meses, paracetamol que não deve ser utilizado como anti-inflamatório devido à falta de benefício que justifiquem o uso, trimetoprima permitido o uso a partir dos seis meses entre outros (WHO, 2015).

### **3.3. Alterações Farmacocinéticas em Crianças**

O sucesso de um tratamento farmacológico depende basicamente de fatores relacionados aos índices farmacocinéticos que envolvem os processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação do fármaco, além da ação farmacológica conhecida em um tecido específico e em determinado receptor (BUXTON, 2010).

Os pacientes pediátricos possuem diversas alterações fisiológicas relacionadas à idade que interferem nos processos farmacocinéticos (SOARES, 2011). Durante as fases de crescimento, as crianças estão em contínuo desenvolvimento, quando diferenças e processos de maturação não são matematicamente graduais ou previsíveis (SILVA, 2006).

Assim, a absorção, distribuição, metabolismo e excreção de fármacos e, portanto, seus parâmetros farmacocinéticos, tais como, meia-vida de eliminação ( $t_{1/2}$ ), pico de concentração plasmática ( $C_{max}$ ), área sob a curva, relação de concentração depuramento

(CL) e tempo para chegar ao nível sanguíneo máximo (Tmax) são diferentes em relação à população adulta (PICHINI et al., 2009).

As alterações importantes no desenvolvimento do trato gastrointestinal pode afetar a absorção oral dos medicamentos administrados por esta via, principalmente em crianças menores de três anos. Alterações como a acidez gástrica, ao tempo de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal, a área de superfície intestinal, a metabolização enzimática gastrointestinal e aos transportadores da secreção de ácidos biliares e a lipase pancreática, a colonização e recirculação de bactérias no intestino, além da dieta nas diferentes idades (WHO, 2007).

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente da idade e composição corpórea. Como a maioria dos fármacos se distribui através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração destas moléculas no seu sítio ativo, sendo esta variável mais importante nos compostos hidrossolúveis (KATZUNG, 2005).

A composição corporal de um indivíduo também se altera ao longo do ciclo da vida. A água é um dos componentes mais abundantes do organismo. Essa variação de água corporal é um indicador da necessidade de ajuste e escolha acertada de fármacos hidrossolúveis nas crianças em relação aos adultos (SANTOS et al, 2009).

Crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura, o que pode comprometer diretamente a distribuição dos medicamentos lipossolúveis (SILVA, 2006).

A imaturidade de órgãos como o fígado compromete a metabolização de fármacos, pois nesse caso os sistemas enzimáticos hepáticos não estão completamente desenvolvidos. Como se sabe, o metabolismo da maioria dos medicamentos depende de sistemas enzimáticos do catabolismo hepático. Por esses motivos os pacientes pediátricos podem apresentar uma taxa de metabolização pequena, tornando a eliminação da droga mais lenta (GONÇALVES, 2006).

Entretanto, para alguns fármacos, as crianças apresentam maior capacidade metabólica quando comparada aos adultos o que pode ocasionar aumento da síntese de metabólitos tóxicos (JOHNSON, 2003).

Dentre os principais fatores para a idade afetar a ação de um fármaco é a sua eliminação, sendo geralmente, menos eficiente em recém-nascidos, desse modo temos fármacos que comumente produzem efeitos maiores e mais prolongados nos extremos da vida (RANG et al., 2004).

### 3.4. Estudos de Utilização de Medicamentos (EUM)

Os estudos de utilização de medicamentos (EUM) são importantes estudos fármaco-epidemiológicos que visam conhecer o perfil de utilização dos medicamentos em diferentes contextos, de modo a construir informações que possibilitem intervenções com vistas a promover o uso racional de medicamentos e, desta forma, aprimorar os serviços assistenciais (CASTRO, 2000).

Surgiram da interseção entre a farmacologia clínica com a epidemiologia (LAPORTE et al., 1993), sendo resultado da aplicação dos métodos clássicos e clínicos da epidemiologia, bem como das tecnologias da moderna comunicação da farmacologia clínica e farmacoterapia. Além disso, representa a última fase de avaliação do desenvolvimento de um medicamento e é absolutamente essencial para complementar o conhecimento de um novo produto, garantindo a efetividade, segurança, racionalidade e o melhor uso (ANVISA, 2002).

Esses estudos revelam a preocupação do setor saúde com o uso irracional de medicamentos e suas motivações. Constituindo-se em objetos de pesquisa adequados a metodologias compreensivas, que privilegiam a perspectiva dos atores sociais – suas ansiedades, expectativas, crenças, relação com a saúde e o tratamento – informações vitais para o desenvolvimento de políticas e práticas de saúde eficientes (WHO, 2004).

A investigação sobre o uso dos medicamentos pode fornecer uma visão geral dos problemas terapêuticos, ajudando a identificar as necessidades de intervenções específicas junto à população e aos profissionais da saúde, bem como ajudar em pesquisas clínicas e/ou epidemiológicas com os medicamentos de uso prevalente (NICLASSEN, 2006). Neste contexto, são úteis, para melhorias na eficácia e eficiência das intervenções em saúde (LUO et al., 2007).

Nos últimos anos tem aumentado o interesse em avaliar o uso de medicamentos e os fatores determinantes do seu uso pela população. Isto ocorre principalmente em função do consumo crescente de medicamentos nos diferentes segmentos sociais, pela complexidade do mercado farmacêutico em relação a número, variedade e qualidade de produtos, entre outros (COSTA et al., 2011).

Pesquisadores brasileiros vêm se dedicando cada vez mais a estudos de utilização de medicamentos (EUM), incorporando aspectos relevantes no contexto da Saúde Pública; isto é, os estudos nascem de preocupações sanitárias que procuram gerar informações com o objetivo de transformar positivamente a realidade observada (CASTRO, 2000).

Conhecer os fatores associados ao uso de medicamentos indicam quais seriam os grupos mais sujeitos ao seu uso excessivo, bem como prováveis aspectos passíveis de intervenção (SANTOS et al., 2009). Esses dados são úteis aos gestores dos sistemas de saúde, uma vez que permitem comparar o funcionamento dos serviços, identificam problemas de funcionamento destes e propõem medidas de intervenção (ARAÚJO et al., 2012).

Além disso, mostram a importância para compreensão dos aspectos psicológicos e socioculturais que explicam os motivos pelos quais os pais sentem-se estimulados a adotar esses recursos para amenizar o desconforto dos seus filhos. A realidade epidemiológica do consumo de medicamentos deve ser considerada pelos profissionais e gestores de saúde para a formulação de programas educativos (CRUZ et al., 2014).

Os resultados obtidos são fundamentais para melhorar o acesso às informações sobre medicamentos, e apresenta como vantagens corrigir possíveis erros de prescrição, utilização inadequada, prevenir reações adversas, permitindo uma análise do perfil dos medicamentos utilizados pela população, auxiliando na gestão pública dos recursos destinados à saúde, em especial aos destinados à aquisição de medicamentos (BORGES, 2012).

Portanto, os estudos farmacoepidemiológicos são extremamente importantes, principalmente quando os medicamentos são utilizados em uma população especial como em crianças em que os estudos clínicos sofrem restrições, ou quando determinados medicamentos foram recentemente liberados para a comercialização (RILEY et al., 2005).

### **3.5. Estudos de Utilização de Medicamentos em Pediatria**

Constituem ferramenta importante na análise de utilização de medicamentos na população pediátrica, pois os dados coletados podem identificar e padronizar terapias nessa população, nortear o perfil das prescrições relacionadas à farmacoterapia baseada em evidências. Em adição, estes estudos são observacionais e geralmente as crianças não ficam expostas a conflitos de interesse do pesquisador ou da instituição (BORGES, 2012).

Estudos sobre a análise do uso de medicamentos em crianças de três, doze e vinte e quatro meses da Coorte de Pelotas evidenciou que com o avanço da idade observou-se diminuição no número total de medicamentos utilizados e aumento da frequência do uso de medicamentos de caráter eventual e diminuição de uso contínuo (OLIVEIRA al., 2010).

Oliveira et al. (2012) observaram que condições como problema de saúde no momento do parto, baixo peso ao nascer, crianças que nunca mamaram e hospitalização da criança, sobretudo em Unidades de Terapia Intensiva foram associadas direta ou

indiretamente ao uso de medicamentos, com maior utilização entre as crianças com mães mais jovens. Também foi associado ao maior uso, ser primogênito, a percepção materna de saúde da criança, como boa ou ruim e o fato da mãe possuir plano de saúde.

Moraes et al. (2013) ao analisar o uso de medicamentos em crianças no Sul do Brasil encontraram consumo elevado, 56%, em crianças na idade de zero a seis anos, em especial para aqueles com restrições de indicação e de faixa etária, principalmente para menores de dois anos.

Também, Cruz et al. (2014) ao estudarem o consumo de medicamentos, em população infantil de zero a quatorze anos, encontraram uso expressivo daqueles com restrições de indicação e de faixa etária, sugerindo a necessidade de formulação de programas educativos visando principalmente à conscientização dos cuidadores quanto ao uso racional.

O mesmo estudo apontou que as principais situações que motivaram o consumo foram: tosse, resfriado comum, gripe, congestão nasal ou broncoespasmo (49,7%); febre (5,4%); cefaleia (5,4%); diarreia, “má digestão” e cólica abdominal (6,7%) (CRUZ et al., 2014).

Assim, considerando os problemas relacionados com a aplicação direta dos ensaios clínicos na população pediátrica, esses estudos devem ser tanto em países industrializados quanto em países em desenvolvimento, um instrumento prático voltado para a promoção do uso adequado dos medicamentos (SANTOS et al., 2011).

### **3.6. Considerações sobre Antimicrobianos**

Em 1928, Alexander Fleming observou o crescimento de um fungo contaminante em uma placa, que estava causando lise nas colônias bacterianas de estafilococos. Fleming conclui então que o fungo *Penicillium* produzia uma substância capaz de inibir o crescimento bacteriano, denominando-a penicilina, sendo o precursor de uma “era moderna dos antibióticos”. Uma década mais tarde, os pesquisadores Chain, Florey e Abraham isolaram um extrato de penicilina mais puro e em maior quantidade. Em maio de 1940, o extrato foi testado em modelos animais, demonstrando eficácia (RANG et al., 2011; TORTORA et al., 2010).

Segundo a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n.º 20, antimicrobiano é definido como uma substância que previne a proliferação de agentes infecciosos ou microorganismos, ou que mata agentes infecciosos para prevenir a disseminação da infecção (BRASIL, 2011). Constitui-se um grupo numeroso de fármacos com estruturas diversas e

numerosos mecanismos de ação contra bactérias, vírus, fungos e parasitos (GOODMAN e GILMAN, 2012).

De acordo com Abrams (2006) vários termos são usados para descrever essas drogas: anti-infecciosos e antimicrobianos incluem medicamentos antibacterianos, antivirais e antifúngicos; antibacterianos e antibióticos geralmente referem-se apenas aos medicamentos usados nas infecções bacterianas.

De forma generalizada, os antibacterianos são divididos em dois tipos: antibióticos, sintetizados por outros microrganismos e quimioterápicos, produzidos em laboratório. Os primeiros são substâncias de origem biológica ou semissintética ainda predominante, já os segundos são manipulados quimicamente (KONISHI, 2012). A denominação de antibióticos prevalece da prática clínica diária, independentemente da origem natural ou sintética (RANG et al., 2011).

A finalidade da administração de antibióticos é de eliminar ou impedir o crescimento de um agente infeccioso sem causar danos ao hospedeiro. Por meio de variados mecanismos de ação: a) interferir na síntese da parede celular do microrganismo, comprometendo os peptidoglicanos estruturais, no caso das penicilinas, cefalosporinas, vancomicina e a bacitracina; b) comprometer a síntese de proteínas bacterianas: os aminoglicosídeos, as tetraciclina, a eritromicina, entre outros e c) inibir a síntese de ácidos nucleicos: o metronidazol, as quinolonas, a rifampicina, as sulfonamidas e trimetoprima (NICOLINI et al., 2008).

São drogas potentes e eficazes na luta contra as doenças infecciosas e têm sido frequentemente utilizados por décadas em todo o mundo para o tratamento de uma variedade de infecções bacterianas (JAYAKAR et al., 2011; FDA, 2012). Tem salvado milhões de vidas desde sua primeira aparição, há cerca de cinquenta anos atrás (CDC, 2012; JAYAKAR et al., 2011), quando revolucionou o tratamento dessas doenças e permitiu uma grande melhoria na saúde da população e reduzindo drasticamente o índice de mortalidade e morbidade (MARTINS et al., 2015).

No entanto, correspondem àqueles que mais se empregam de forma errônea e abusiva, na prática médica (ABRANTES et al., 2008). Como exemplo temos a indicação inapropriada para infecção, erros posológicos relacionados à duração do tratamento, tais como: dose, intervalo entre doses e via de administração (TAVARES et al., 2008).

Segundo a OMS, os antibióticos têm sido empregados em diversas situações clínicas, sem base em evidências que comprovem sua real indicação. Têm sido usados desnecessariamente em até 60% dos casos de infecções respiratórias, e em quase 40% dos

casos de diarreia em países em desenvolvimento, onde predominam as infecções virais e/ou parasitárias. O uso desses fármacos, mesmo quando são formalmente prescritos, pode ser desnecessário em até 50% dos casos (NOVARETTI et al., 2014).

Assim, as várias décadas de sucesso da terapia com antibióticos, atualmente estão sendo substituídas pela preocupante evolução acelerada de resistência a eles por patógenos humanos de grande importância (CARNEIRO et al., 2008; JAYAKAR et al., 2011; RAMANAN, 2012).

Outro fator que tem facilitado o surgimento de cepas mais resistentes é a grande facilidade em adquirir esse medicamento em farmácias, sem prescrição médica, o que contribui para o uso inadequado, em doses incorretas e em períodos diferenciados (MARTINS et al., 2015).

Configurado como um dos problemas de Saúde Pública mais graves da atualidade, a resistência microbiana está associada ao uso inadequado dessa classe de medicamentos (LOUREIRO et al., 2016) e demonstrada por estudos que evidenciam a relação entre o uso inapropriado, a seleção e disseminação de microrganismos resistentes (ABRANTES et al., 2008).

Costelloe et al. (2010) ao realizarem revisão sistemática e metanálise identificaram uma série de estudos que juntos fornecem fortes evidências da associação no paciente individual com relação a antibióticos prescritos em cuidados primários e a resistência antimicrobiana em bactérias de diferentes sítios, incluindo os tratos urinário e respiratório e a pele.

Ao desencadear um processo de seleção natural, certas espécies de bactérias têm conseguido se adaptar através da seleção progressiva de clones resistentes. Além disso, a resistência pode ser transmitida aos microrganismos descendentes tanto da mesma espécie como de espécies distintas (CARNEIRO et al., 2008).

Uma vez estabelecida uma infecção por esses microrganismos resistentes, em geral, as opções terapêuticas são mais caras, elevando consideravelmente o custo do tratamento (BRAOIOS et al, 2013). Além de se considerar que tem aumentado a frequência de doenças infecciosas estabelecidas e emergentes em consequência da ineficácia dos antibióticos (WHO, 2011).

Braoios et al. (2013) ao analisarem o uso de antimicrobianos na população da cidade de Jataí (GO) nos mostram alguns eventos em que não deveriam ser utilizados antibióticos, como gripe, que é uma infecção viral, febre e alergia. Fatos estes que podem contribuir para o desenvolvimento da resistência microbiana, ficando as alternativas

terapêuticas restritas, comprometendo a saúde do indivíduo doente, além de representar também uma ameaça à população em geral.

Além dessas consequências médicas e ecológicas, o uso inadequado de antibióticos acarreta dificuldades no manejo de infecções e contribui para o aumento dos custos sociais e pessoais e do sistema de saúde, envolvendo gastos com tratamentos, hospitalizações (RAMALHINHO et al., 2010), faltas escolares e o aumento da morbidade e mortalidade (ROSSIGNOLI et al., 2007; WHO, 2011).

Esse fenômeno impõe graves restrições ao arsenal terapêutico disponível para o tratamento de infecções bacterianas, representando uma preocupação crescente para a humanidade. Desta forma, estamos à frente de um grande desafio nos próximos anos, a busca da melhoria na racionalização no uso dos antimicrobianos (TORTORA et al., 2010; BRITO e CORDEIRO, 2012; WANNMACHER, 2004; WECKX, 2012).

Portanto, a OMS recomenda o envolvimento da comunidade no combate da resistência aos antibióticos através da melhoria do acesso aos serviços médicos, reduzindo o uso desnecessário de antibióticos, realizando um curso completo de tratamento, não compartilhamento de medicamentos com outras pessoas, e não estocando o restante para outra ocasião (WHO, 2000).

A escolha do antibiótico deve seguir alguns requisitos: precisa estar presente em condições inibitórias adequadas durante o período da exposição; o espectro de ação da droga deve atingir somente a microbiota previsível; o período de utilização deve corresponder ao tempo da exposição e finalmente, a utilização deve ter embasamento científico e não estar baseada apenas na dependência de experiências pessoais (AUTO et al., 2008).

Segundo Oliveira et al. (2011) dois processos são fundamentais para conter essa situação: o primeiro é o desenvolvimento de políticas eficazes para o uso racional de antimicrobianos nas instituições de saúde, como implementação de guidelines, protocolos clínicos atualizados embasados em evidências científicas, além de estudos de prescrição que servirão de base para que as medidas preventivas sejam tomadas; em segundo a implantação de medidas de controle para limitar a disseminação de microrganismos resistentes, a fim de se evitar um futuro de poucas opções terapêuticas no tratamento das infecções como já se vê em alguns cenários mundiais.

Tavares et al. (2008) enfatizam a importância de recomendações oficiais para uso dessa classe terapêutica, evitando o seu uso inapropriado e a modificação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos disponíveis na comunidade, preservando assim a eficácia do arsenal terapêutico disponível para o tratamento de doenças infecciosas.

No Brasil, com vistas a ampliar o controle sobre a prescrição e comercialização dos antimicrobianos para humanos, minimizando o livre acesso a essas drogas e contribuir para a redução da resistência bacteriana na comunidade, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a RDC nº. 20, de 9 de maio de 2012, dispondo sobre a venda controlada, com retenção de receita, para controle e avaliação também das prescrições (BRASIL, 2012).

### **3.7. Utilização de Antimicrobianos em Pediatria e Fatores Associados**

Têm sido apontados vários fatores que podem levar à prescrição inadequada de antibióticos, destacando-se a incerteza no diagnóstico (TEXEIRA et al., 2013), a pressão exercida sobre os médicos por parte dos doentes e/ou seus familiares, e a existência de muitas consultas por dia, dificultam a precisão do diagnóstico e da terapêutica e faz aumentar a prescrição de antibióticos pelos médicos (RAMALHIMHO et al., 2010).

Segundo Cruz et al. (2014) os problemas de saúde que acometem as crianças, justificam o emprego de medicamentos como os antibióticos que representaram em seu estudo o segundo subgrupo mais utilizado pela amostra investigada, se justificando pela ocorrência frequente de infecções respiratórias comuns na infância (FRANCIS, 2009; MORO, 2009), como a otite média aguda, faringoamigdalite e sinusite.

No Brasil, Del Fiol et al. (2010), determinaram o perfil de utilização de antimicrobianos no município de Sorocaba, quando revelaram uma significativa utilização de antimicrobianos em crianças com faixa etária de 0-10 anos. Mostraram também que a penicilina prescrita nas infecções pulmonares é o principal antimicrobiano utilizado, com 45,1 % do total. Evidenciou-se que a falta de padrão na realização da prescrição leva à ineficácia do tratamento farmacológico, recidiva de infecções e aumento da resistência antimicrobiana.

Gebeyehu et al. (2015) ao estudarem o uso de antibióticos e seus fatores relacionados no Nordeste da Etiópia encontraram que 30,9% da amostra investigada não fizeram uso apropriadamente desses medicamentos. Além disso, os fatores associados ao uso inapropriado dos antibióticos foram: baixo nível educacional, idade mais jovem, estar empregado, insatisfação com os serviços de saúde e baixo conhecimento sobre o uso de antibióticos em humanos. As razões para que a comunidade usasse inapropriadamente esses medicamentos foram problemas respiratórios, diarreia e injúria física.

## **4. ASPECTOS METODOLÓGICOS**

### **4.1. Delineamento do Estudo**

Trata-se de um estudo descritivo, analítico, transversal, que utiliza dados do estudo de Coorte de nascimento BRISA em dois momentos: no nascimento na qual foram retiradas as informações das mães e do RN e no primeiro seguimento, realizado na idade de 13 a 35 meses, com informações das crianças incluindo o uso de medicamentos.

A coorte denominada BRISA é um estudo de base populacional, realizado em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto e São Luís, que tem como objetivo avaliar fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança. Foi desenvolvido pelo Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) em parceria com a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (USP).

A coleta de dados ocorreu em momentos distintos, da seguinte forma: a primeira etapa, correspondendo ao nascimento, aconteceu entre janeiro e dezembro de 2010 e a segunda etapa que corresponde ao primeiro seguimento foi realizada entre abril de 2011 a janeiro de 2013.

### **4.2. Local do Estudo**

Para este estudo foram utilizados os dados amostrais da cidade de São Luís - MA nas etapas do nascimento e do primeiro seguimento da coorte BRISA.

A cidade de São Luís, MA, está situada em uma ilha localizada no litoral norte do estado, na região nordeste do país. Seu Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) foi 0,768 em 2010, ocupando 249º no Brasil (BRASIL, 2013). Sua população em 2010 era de 1.014.837 habitantes (IBGE, 2010). Localiza-se em uma das regiões mais pobres do país, onde apenas 88,52% das residências são ligadas à rede de esgotos e 76,35% recebem água encanada (IBGE, 2010). Sua atividade econômica está ligada à siderurgia do alumínio, exportação de minério da serra de Carajás e da produção estadual da soja, além de comércio e serviços (SILVA et al., 2015).

### 4.3. População e Amostra em Estudo

Na coorte de nascimento BRISA, a população estudada foi de mulheres que tiveram filhos em maternidades públicas e privadas do município de São Luís, Maranhão, no período compreendido entre janeiro e dezembro de 2010. Para o primeiro seguimento dessa Coorte a população foi de crianças de 13 a 35 meses que foram acompanhadas entre abril de 2011 a janeiro de 2013.

O tamanho da amostra foi calculado com base no número de nascimentos hospitalares ocorridos em São Luís no ano de 2007. O tamanho mínimo da amostra foi fixado em 5.000 nascimentos. Com este tamanho de amostra foi possível estimar prevalências por volta de 50% (produto máximo de  $pxq$ ) com uma precisão de 2% e nível de confiança de 99%. Também foi possível comparar duas proporções, considerando probabilidade de erro tipo I de 5%, poder do estudo de 80%, trabalhando-se com o produto máximo de  $p \times q$  (proporção do evento de 50%) e fixando-se em 4% a diferença mínima a ser detectada como significante. Para prevalências inferiores a 50% seria possível detectar diferenças menores (SILVA et al., 2015).

A seleção da amostra foi feita por amostragem estratificada, com probabilidade proporcional ao número de partos ocorridos em cada maternidade incluída no estudo. Em cada maternidade, a amostragem foi sistemática. Todos os nascimentos ocorridos durante o dia foram listados por ordem de nascimento. Para cada hospital ou maternidade do estudo, um número aleatório de 1 a 3 foi gerado para determinar o ponto de início do estudo. Assim, um a cada três participantes foi escolhida aleatoriamente para entrevista, somando-se o início casual ao valor do intervalo de amostragem e assim sucessivamente foram sorteadas todas as puérperas. Perdas por recusa ou alta precoce representaram 4.6% (SILVA et al., 2015).

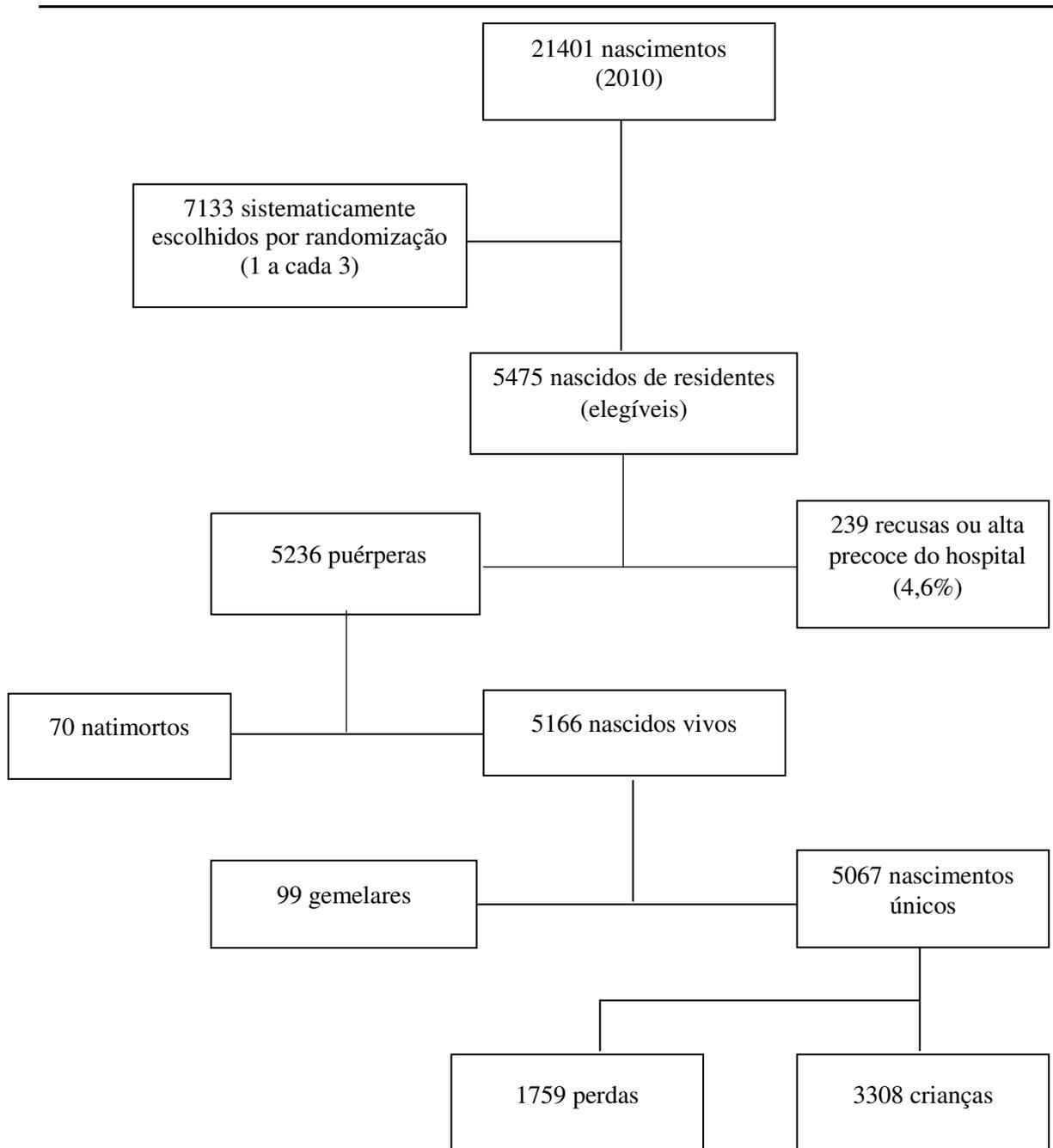
Os partos hospitalares representaram 98% dos nascimentos ocorridos em São Luís em 2010. Maternidades nas quais ocorreram menos de 100 partos no ano foram excluídas do estudo, abrangendo 3.3% dos partos. Desta forma, a população alvo consistiu de 94.7% de todos os partos hospitalares ocorridos em 2010 (SILVA et al., 2015).

Nas unidades selecionadas ocorreram 21.401 nascimentos, dos quais foi sorteado 1/3 (7133). Destes, 5.475 nascidos eram de mães residentes no município há pelo menos três meses e, portanto, elegíveis. A amostra final foi de 5.236 puérperas. Após a exclusão de 70 natimortos e 99 gemelares, a amostra desse estudo foi de 5.067 nascimentos (Figura 1). Dessas, um total de 3308 crianças foram acompanhadas de abril de 2011 a janeiro de 2013 com idades que variaram de 13 a 35 meses, compondo o primeiro seguimento desta Coorte.

Portanto, a amostra para este estudo foi composta de 3308 crianças que correspondem àquelas que compareceram ao primeiro seguimento da coorte BRISA compondo taxa de seguimento de 65%. Não comparecimento ou não ser possível realizar a entrevista após tentativas de contato representaram 35% que foram considerados como perda.

Desse total, todas as mães e/ou responsáveis responderam à questão se a criança recebeu ou não algum remédio no período considerado.

Figura 1: Fluxograma do estudo Coorte nascimento BRISA. São Luís, Maranhão, Brasil, 2010.



Fonte: SILVA et al., 2015

#### 4.4. Procedimentos de Coleta de Dados

Na coorte de nascimento BRISA, os dados foram coletados por grupos de alunos e graduados da área de saúde devidamente treinados, identificados e uniformizados para tal fim. Primeiramente foi realizado estudo piloto com simulação de todas as etapas da pesquisa em

todas as unidades hospitalares por 24 horas. Supervisão e procedimentos de controle de qualidade foram realizados diariamente (SILVA et al., 2015).

Em todos os dias durante o período do estudo, todas as maternidades incluídas no estudo foram visitadas pelos pesquisadores. A coleta de dados se deu por turnos, normalmente das 7 da noite às 7 da manhã, para o primeiro turno, das 7 da manhã às 7 da noite, para o 2º turno. Foi estabelecido um formulário de controle de nascimento e de entrevista que continha uma lista ordenada de nascimento, nome e endereço da mãe, se era residente ou não no município, data e hora do nascimento, nº de recém-nascidos, se a entrevista foi realizada (sim ou não), recusa ou alta (ANEXO A) (SILVA et al., 2015).

As informações do número de partos ocorridos em cada unidade hospitalar eram retiradas do livro de controle de partos da sala de parto e pré-parto pelo entrevistador ou pelo coordenador de grupo de cada unidade hospitalar que checava se todos os nascimentos do turno anterior haviam sido registrados e se as mães já haviam sido entrevistadas. O cadastramento dos nascimentos era feito por ordem de ocorrência, a partir da hora do nascimento (SILVA et al., 2015).

Nas primeiras 24 h após o parto, as mães foram convidadas a participar do estudo, sendo realizadas as primeiras entrevistas face a face com a mãe e avaliação do recém-nascido durante a visita perinatal, após aceite de participação das mães com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B).

No primeiro seguimento da coorte BRISA, após a identificação de todas as unidades amostrais, as mães foram contactadas por telefone e convidadas a participar do primeiro seguimento da pesquisa. As mães compareceram para realização do acompanhamento das crianças com idade de 13 a 35 meses. A coleta de dados foi realizada por uma equipe de pesquisadores e entrevistadores devidamente treinados para tal fim.

No início da pesquisa do primeiro seguimento, realizada em abril de 2011, a coleta de dados foi realizada no Centro de Pesquisa Clínica do Hospital Universitário da UFMA (CEPEC-HUUFMA). A partir de setembro de 2011, a coleta dos dados passou a ser realizada no Hospital Universitário Materno Infantil – HUMI.

Para realização das entrevistas foram elaborados e aplicados instrumento de coleta de dados padronizados que eram divididos em blocos:

- Questionário do nascimento – Mãe (ANEXO C), contendo 11 blocos: Bloco A – Dados de Identificação; Bloco B – Dados de contato; Bloco C – Dados socioeconômicos e demográficos; Bloco D – Hábitos de vida; Bloco E – Dados do companheiro; Bloco F – Dados da saúde sexual e reprodutiva; Bloco G – Morbidades;

Bloco H – Características da gestação atual e do pré-natal; Bloco I – Características do parto e do nascimento; Bloco J – Exposição ao citomegalovírus e Bloco K – Dados do prontuário.

- Questionário do nascimento - Recém-nascido (ANEXO D), contendo 4 blocos: Bloco A – Dados de Identificação; Bloco B – Dados do prontuário; Antropometria do RN e Material Biológico do RN.
- Questionário do seguimento – Crianças, primeiro ano de entrevista, aplicado quando as crianças completaram de 13 e 35 meses de idade (ANEXO E), contendo 9 blocos: Bloco A – Dados de Identificação; Bloco B – Dados de contato; Bloco C – Identificação e alimentação da criança; Bloco D – Saúde da criança; Bloco E – Gastos com saúde; Bloco F – Dados socioeconômicos e demográficos; Bloco G – Dados do companheiro; Bloco H – Dados da odontologia; Bloco I – Exame clínico da criança.

São de interesse deste estudo os seguintes questionários e respectivos blocos, contendo as variáveis de interesse:

- Questionário do nascimento – Mãe (ANEXO C).

BLOCO A – Dados de identificação: idade materna em anos.

BLOCO C – Dados sócioeconômicos e demográficos: cor de pele, situação conjugal, religião, escolaridade materna, atividade remunerada, renda familiar.

BLOCO D – Características e hábitos de vida da mãe: informações sobre consumo de álcool durante a gravidez e tabagismo materno durante a gravidez.

BLOCO G – Morbidades: Morbidades gestacionais e ameaça de parto.

BLOCO I - Características do Parto e Nascimento: tipo de parto.

- Questionário do nascimento - Recém-nascido (RN) (ANEXO D)

BLOCO A – Dados de identificação: sexo do RN e data de nascimento da qual foi retirada a idade da criança.

BLOCO B – Dados do prontuário: peso (em gramas), problema de saúde, defeito congênito e local que ficou após o nascimento.

A partir dessas variáveis foram criadas outras variáveis, incluindo baixo peso ao nascer (Sim se <2500 g ou não), problema de saúde ao nascimento (Sim e não) e admissão em UTI neonatal (Sim e não).

- Questionário do seguimento – Crianças, a partir do primeiro ano da entrevista do nascimento (ANEXO E).

BLOCO A - Dados de identificação: data da entrevista.

BLOCO C - Identificação e alimentação da criança: cor de pele da criança, frequentar creche/escola, tempo de amamentação.

BLOCO D - Saúde da criança: morbidades pós-nascimento, percepção de saúde pela mãe, hospitalização e uso de medicamentos.

BLOCO E – Gastos com saúde: Posse de plano de saúde.

BLOCO F – Dados sócioeconômicos e demográficos: cadastro no programa saúde da família.

#### **4.5. Coleta dos Dados Referente aos Medicamentos Consumidos pelas Crianças**

A coleta dos dados referentes aos medicamentos consumidos pelas crianças foi feita para as mães por meio das questões: “A criança recebeu algum remédio desde duas semanas atrás inclusive vitamina ou remédio para febre?”, “A criança recebeu remédio por nebulização ou inalação tipo "bombinha"? e a questão “A criança recebeu remédio na boca? Sendo afirmativo pelo menos em uma das perguntas, eram coletados dados sobre o nome do remédio e/ou medicamento (nome comercial e/ou nome genérico), por meio da questão “Qual o(s) nome(s) do(s) remédio(s)?” (ANEXO E). Foram anotados os nomes dos remédios e/ou medicamentos de acordo com o relato das mães, mas somente foram considerados para este estudo os medicamentos de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) correspondendo ao nome do princípio ativo. Os medicamentos pronunciados pelo nome comercial eram substituídos pela DCB.

Os dados referentes aos medicamentos utilizados pelas crianças pertencem ao Bloco D – Saúde da criança do Questionário do seguimento – Crianças, primeiro ano de entrevista.

O estudo não considerou como medicamento as preparações fitoterápicas, as vacinas e compostos homeopáticos.

#### **4.6. Variáveis Analisadas**

Os medicamentos que as crianças receberam no período de até 15 dias anteriores à entrevista de seguimento, citados pelas mães, foram classificados em grupos de acordo com a última versão da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, considerando o nível 1 e nível 2 que correspondem aos grupos anatómicos e terapêuticos, respectivamente.

Assim, os grupos principais da classificação são: A - aparelho digestivo e metabolismo; B - sangue e órgão hematopoiéticos; C - aparelho cardiovascular; D –

medicamentos dermatológicos; G - aparelho genito-urinário e hormônios sexuais; H - preparações hormonais sistêmicas, exceto hormônios sexuais e insulina; G - anti-infecciosos para uso sistêmico; L – agentes antineoplásicos e imunomoduladores; M – sistema músculo-esquelético; N - sistema nervoso; P - produtos antiparasitários, inseticidas e repelentes; Q - uso veterinário; R - aparelho respiratório; S - órgãos dos sentidos; e V - vários.

A classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* é indicada pela Organização Mundial de Saúde OMS como padrão internacional para estudos de utilização de medicamentos. Neste sistema, as substâncias ativas ou fármacos são divididos em diferentes grupos, de acordo com o órgão ou sistema sobre os quais atuam e conforme suas propriedades terapêuticas, farmacológicas e químicas. É dividida em cinco diferentes níveis servindo como um instrumento de investigação da utilização, com a finalidade de melhorar a qualidade do uso dos medicamentos e permitir que as tendências do consumo de medicamentos possam ser estudadas (WHO, 2015).

A variável dependente foi o uso de medicamentos antimicrobianos pelas crianças de 13 a 35 meses, ocorrido no período de até 15 dias anteriores à entrevista do primeiro seguimento da Coorte BRISA. Os antimicrobianos incluem tanto antibióticos, como antifúngicos, antiparasitários e antivirais. As crianças que não fizeram uso de antimicrobianos foram consideradas como grupo de referência.

Com relação às variáveis independentes, foram considerados em dois grupos: às relacionadas às mães e as relacionadas às crianças.

- Variáveis das mães:
  - Informações sóciodemográficas: A idade materna obtida em anos completos na entrevista e categorizada em (Até 20 anos, maior igual a 20 e menor que 35 anos e igual maior que 35 anos), a cor da pele foi auto-referida e classificada em (Branca, negra e mestiça), a situação conjugal foi dicotomizada em (Com companheiro e sem companheiro);
  - Informações sócioeconômicas: Escolaridade materna categorizada em (Até 4 anos de estudo, entre 5 a 8 anos de estudo, entre 9 a 11 anos de estudo e mais que 12 anos de estudo), atividade remunerada em (Sim e não), renda familiar analisada pela quantidade de salários mínimos recebidos pela família por mês, foi classificada em (Até 1 salário mínimo, entre 1 a 3 salários mínimos e mais

que 3 salários mínimos). Para o cálculo da renda foram considerados os valores dos salários mínimos vigentes no país à época da pesquisa que era de R\$ 510,00;

- Comportamentos relacionados à saúde: Hábitos de ingerir de bebidas alcóolicas e fumar durante a gravidez, dicotomizados em sim e não;
  - Considerações de saúde e morbidades: Morbidades gestacionais dicotomizados em (Sim e não), ameaça de parto prematuro dicotomizados em (Sim e não) e tipo de parto dicotomizado em (Cesárea e vaginal). As morbidades gestacionais consideradas foram diabetes gestacional, hipertensão, sarampo, catapora, herpes, rubéola, anemia, toxoplasmose, sífilis, corrimento e infecção urinária.
- Variáveis da criança:
    - Informações sócio-demográficas: Sexo (Masculino e feminino), idade em meses categorizada em (Menor que 24 meses e maior igual a 24 meses), cor de pele da criança referida pela mãe em (Branca, negra e mestiça), frequentar creche ou escola (Sim e não), possuir plano de saúde (Sim e não) e ter cadastro no programa saúde da família (Sim e não);
    - Informações relacionadas à saúde da criança: Percepção sobre a saúde da criança por parte da mãe (Excelente/muito boa, boa e regular/ruim), ocorrência de internação hospitalar (Sim e não), problemas de saúde ao nascimento (Sim e não), admissão em UTI neonatal após o nascimento (Sim e não), morbidades pós-nascimento (Sim e não), condições perinatais como baixo peso ao nascer (Sim e não) e tempo de aleitamento materno (nunca mamou, até 3 meses, de 3 a 6 meses e mais de 6 meses). O baixo peso ao nascer foi definido como peso abaixo de 2500g. Foram considerados para os problemas de saúde ao nascimento também presença de defeito congênito. Foram incluídas como morbidade pós-nascimento ocorrência de problemas respiratórios, bronquite, bronquiolite, chiado, pneumonia, asma e infecções.

#### 4.7. Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico Stata versão 12.0. O nível de significância adotado foi de 5%.

Inicialmente, foram realizadas análises descritivas das variáveis, provenientes do nascimento e seguimento, objetivando a descrição dos dados que foram apresentadas em valores absolutos e relativos, incluindo o uso de antimicrobianos.

Previamente à análise dos dados, foi feito o ajuste do desenho amostral por meio do comando svy do STATA com a verificação das perdas diferenciais e análise de regressão ponderada com o objetivo de ajustar as perdas do seguimento.

Para analisar os fatores associados ao uso de antimicrobianos foi utilizado modelo de regressão de Poisson com variância robusta e as variáveis foram incluídas conforme modelo teórico apresentado na Figura 2.

Assim, as variáveis independentes foram categorizadas por blocos em três níveis. O primeiro nível foi constituído pelas variáveis demográficas, estrutura sócioeconômica e familiar: Idade materna (até 20 anos, entre 20 e 35 anos e igual maior que 35 anos), idade da criança (menor que 24 meses e maior igual a 24 meses), sexo da criança (masculino e feminino), cor da pele da mãe (Branca, negra e mestiça), cor de pele da criança (Branca, negra e mestiça), situação conjugal (com companheiro e sem companheiro), escolaridade da mãe (zero a quatro, cinco a oito, nove ou mais anos de estudo), posse de plano de saúde, cobertura por programa saúde da família, atividade remunerada (sim e não), renda familiar em salários mínimos mensal (até 1 salário mínimo, entre 1 a 3 salários mínimos e mais que 3 salários mínimos), considerando o valor de R\$ 510,00.

O segundo nível foi constituído pelas variáveis perinatais: Tipo de parto (Cesárea/normal), ameaça de parto prematuro (Sim e não), baixo peso ao nascer (Sim e não), admissão em UTI neonatal após o nascimento (Sim e não), morbidade gestacional (Sim e não), fumar na gravidez (Sim e não), ingerir álcool na gravidez (Sim e não), problemas de saúde ao nascimento (Sim e não).

O terceiro nível foi constituído pelas variáveis de necessidade de saúde da criança: Morbidades pós - nascimento (Sim e não), percepção de saúde da criança pela mãe (Excelente/muito boa, boa e regular/ruim), hospitalização (Sim e não), frequentar creche ou escola (Sim e não), tempo de aleitamento materno (nunca mamou, até 3 meses, de 3 a 6 meses e mais de 6 meses).

Primeiramente foi realizada a análise não ajustada entre as diversas exposições e o desfecho, sendo estimadas as razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

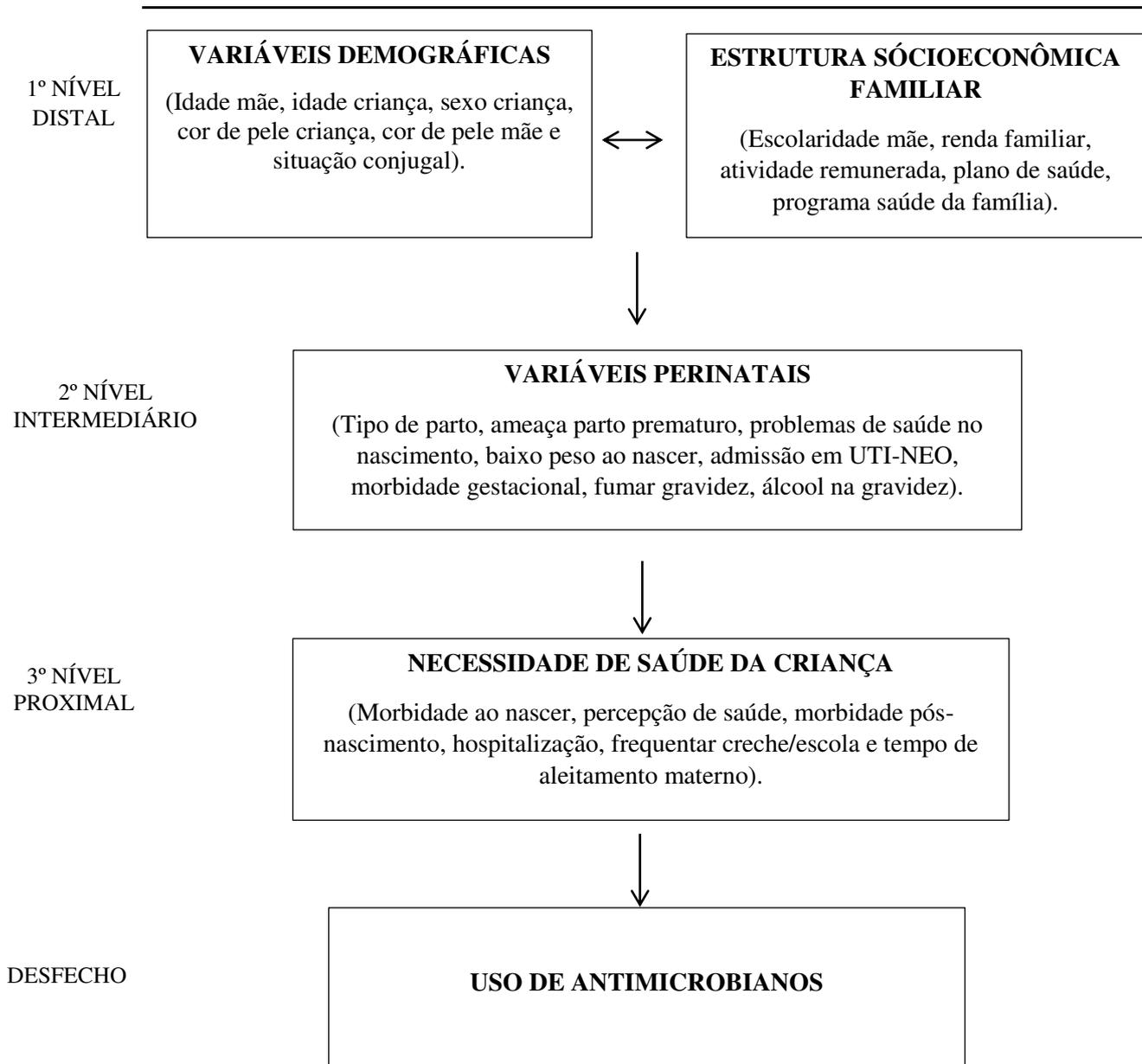
Em seguida foi realizada a análise ajustada, utilizando-se o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, devido à frequência dos desfechos ser maior que 10%, para ajuste das variáveis de confundimento. Essa análise seguiu o modelo conceitual hierarquizado proposto (Figura 2).

Foram estimadas as razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, como medida de associação entre a variável resposta, uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses e as demais variáveis analisadas, adotando-se nível de significância de 0,05.

Foram estimados os modelos multivariados por níveis, agrupando os blocos e introduzindo as variáveis de uma só vez (método direto de seleção de variáveis). As variáveis com valor de  $p \leq 0,10$  foram mantidas no modelo de análise, independentemente do nível de significância apresentado após a introdução das variáveis dos blocos subsequentes. A modelagem hierarquizada iniciou com as variáveis de nível distal, seguida das intermediárias e proximais. Permaneceram no modelo final aquelas variáveis associadas ao uso de antimicrobianos com valor de  $p \leq 0,05$ .

Nos níveis subsequentes, mantiveram-se aquelas variáveis que permaneceram associadas ao uso de medicamentos antimicrobianos após ajuste para as variáveis de confusão do mesmo bloco e para aquelas hierarquicamente superiores.

Figura 2. Modelo de análise hierarquizado para uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses.



Fonte: Elaborada pela autora.

#### 4.8. Aspectos Éticos

Este estudo atendeu aos critérios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas normas complementares. As mães que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (ANEXO B). Os participantes tiveram a opção de desistir do estudo em qualquer momento, sem qualquer dano para si ou para suas famílias. O projeto e o formulário de consentimento informado foram aprovados

pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão - UFMA (ANEXO F) com parecer consubstanciado de número 4771/2008-30 (SILVA et al., 2015).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Artigo**

**USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO  
DE ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA  
COORTE BRISA.**

**( A ser submetido à revista Ciência e Saúde Coletiva, Fator de impacto 0,669,  
Qualis B1)**

**TÍTULO: USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA COORTE BRISA.**

**AUTORES:**

Danielle França Furtado

E-mail: danielle\_franca@hotmail.com

Dra. Maria Teresa Seabra de Britto e Alves

E-mail: mtseabra@gmail.com

## USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO DE ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA COORTE BRISA.

FURTADO, D. F.; ALVES, M. T. S. B.

### Resumo:

Para analisar o uso de medicamentos e os fatores associados ao uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses no município de São Luís – MA um estudo descritivo, analítico, transversal foi conduzido, com amostra de 3308 crianças. Realizada análise descritiva das variáveis socioeconômicas, demográficas e de saúde. Os medicamentos utilizados foram classificados pela *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* e para analisar os fatores associados à utilização de antimicrobianos foi ajustado o modelo de regressão de Poisson com variância robusta e inclusão das variáveis independentes com abordagem hierarquizada. O uso de medicamentos pelas crianças foi de 90,9% e o uso de antimicrobianos foi de 23,8%. Os medicamentos classificados pelos grupos anatômicos mais utilizados foram: com ação no sistema respiratório 83,5%, seguidos dos de atuação no sistema nervoso 28,4%, dos medicamentos do trato alimentar e metabolismo 23,5% e anti-infecciosos de uso sistêmico 10,5%. Fatores como percepção da saúde da criança regular/ruim pela mãe, morbidade pós-nascimento e tempo de aleitamento materno entre 3 a 6 meses foram associados ao uso de antimicrobianos. Portanto, faz-se necessária promoção de uso racional nessa faixa etária, considerando o risco-benefício. Os fatores associados ao uso de antimicrobianos apontam a importância que exercem no processo saúde-doença, permitindo aos gestores direcionar ações de assistência à saúde da criança, incluindo as especificidades da farmacoterapia infantil.

**Palavras-chave:** Uso de medicamentos. Crianças. Antimicrobianos. Farmacoepidemiologia.

**MEDICATION USE AND ASSOCIATED FACTORS TO USE OF ANTIMICROBIALS IN CHILDREN FROM 13 TO 35 MONTHS OF COORTE BRISA.**

FURTADO, D. F.; ALVES, M. T. S. B.

**Abstract:**

To analyze the medication use and associated factors to antimicrobials use in children aged 13 to 35 months in the city of São Luís – MA. A descriptive, analytical and cross-sectional study was conducted with sample of this study was 3308 children aged 13 to 35 months. Descriptive analysis of socioeconomic, demographic and health variables was carried out. The medicines used were classified by the *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)* and the Poisson regression model with robust variance and the inclusion of the independent variables with hierarchical approach were used to analyze the factors associated with the use of antimicrobials. The use of medicines by children was 90.9% and the use of antimicrobials was 23.8%. The medications classified by the most used anatomical group were: respiratory activity in 83.5%, followed by those in the nervous system 28.4%, drugs in the alimentary tract and metabolism 23.5%, and anti-infectives in systemic use 10.5%. Factors such as Maternal perception about the child's health regular / bad, postnatal morbidity and breastfeeding time between 3 and 6 months were associated with antimicrobial use. Therefore, it is necessary to promote rational use in this age group, considering the risk-benefit. Factors associated with the use of antimicrobials point to the importance they exert in the health-disease process, allowing managers to direct actions to assist the child's health, including the specificities of infant pharmacotherapy.

**Key words:** Drug utilization. Children. Antimicrobials. pharmacoepidemiology.

## Introdução

As crianças representam os grupos de populações mais vulneráveis a contrair doenças<sup>1</sup>. São os principais usuários dos serviços de saúde, com reflexo para a necessidade do consumo de medicamentos<sup>2</sup>. Por motivos éticos, legais e econômicos as crianças não participam dos estudos clínicos<sup>3</sup>. Assim, o uso de medicamentos em pediatria é baseado em extrapolações e adaptações do uso em adultos, em informações dos estudos observacionais, consensos de especialistas e ensaios clínicos realizados, também, em adultos<sup>2,4</sup>.

Estudos relatam que os antimicrobianos são agentes terapêuticos mais comumente prescritos na população pediátrica em todo o mundo<sup>5-8</sup>, devido às doenças infecciosas serem responsáveis por grande parte das morbidades que motivam a realização de consultas médicas nessa faixa etária<sup>9</sup>. Isso se explica devido ao sistema imunológico imaturo, além da facilidade de transmissão de agentes infecciosos em função de aglomerações e contatos muito próximos das crianças em creches e escolas<sup>10</sup>.

Os antimicrobianos influenciam não apenas o paciente em tratamento, mas todo o ecossistema onde ele está inserido, com grandes repercussões que vem sendo objeto de preocupação mundial<sup>11</sup>. Ao agirem na célula microbiana, podem modificar a microflora do hospedeiro e do ambiente<sup>12</sup>.

Um fato preocupante é o uso irracional desses medicamentos<sup>13-14</sup>. Como exemplo, tem-se eventos em que não deveriam ser utilizados antibióticos para infecções de provável etiologia viral<sup>15</sup>, especialmente nas infecções respiratórias agudas, pela dificuldade em diferir a etiologia viral da bacteriana<sup>13</sup>, levando à prescrição profilática e inócua do fármaco<sup>10</sup>, e ocasionando a emergência de cepas resistentes. A associação entre o uso de antimicrobianos e o aparecimento de resistência bacteriana tem sido claramente estabelecida e representa um importante problema de Saúde Pública<sup>16</sup>.

Estudo realizado no Nordeste da Etiópia indica uma prevalência de uso irracional de antibióticos de 30,9% e os fatores relacionados a esse fato foram: baixo nível educacional, idade mais jovem, estar empregado, insatisfação com os serviços de saúde e baixo conhecimento sobre o uso desses medicamentos em humanos<sup>17</sup>.

Apesar da existência de estudos que exploram quais os fatores que influenciam o uso de medicamentos, poucos têm abordado quais fatores influenciam especificamente o uso de antimicrobianos nos primeiros anos de vida.

Assim, estudar a utilização de medicamentos em crianças pode ajudar a compreender os aspectos multifatoriais envolvidos e suas implicações na saúde, uma forma de

direcionar estratégias na perspectiva da otimização dos recursos existentes, da garantia do acesso e da promoção do uso racional, visando à instituição de políticas de saúde que restrinjam o uso inadequado de antimicrobianos, como forma de prevenir a falência dos esquemas terapêuticos atuais<sup>9</sup>.

Nesse sentido, o objetivo do estudo foi analisar o uso de medicamentos e os fatores associados ao uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses no município de São Luís – MA.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo descritivo, analítico, transversal que utilizou dados de um estudo de Coorte intitulado: “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras (BRISA)”, desenvolvido em parceria entre a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (USP-RP) e Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

Neste estudo, foram utilizados dados amostrais da cidade de São Luís, Maranhão, em dois momentos: na etapa do nascimento e na etapa do primeiro seguimento da Coorte BRISA.

Nessa Coorte a população estudada foi de mulheres que tiveram filhos em maternidades públicas e privadas do município de São Luís, MA, no período de janeiro a dezembro de 2010. No primeiro seguimento realizado entre abril de 2011 a janeiro de 2013 a população foi de crianças de 13 a 35 meses.

O tamanho da amostra foi calculado com base no número de nascimentos hospitalares ocorridos em São Luís no ano de 2007. O tamanho mínimo da amostra foi fixado em 5.000 nascimentos. Com este tamanho de amostra foi possível estimar prevalências por volta de 50% (produto máximo de  $pxq$ ) com uma precisão de 2% e nível de confiança de 99%. Também foi possível comparar duas proporções, considerando probabilidade de erro tipo I de 5%, poder do estudo de 80%, trabalhando-se com o produto máximo de  $p \times q$  (proporção do evento de 50%) e fixando-se em 4% a diferença mínima a ser detectada como significativa. Para prevalências inferiores a 50% seria possível detectar diferenças menores<sup>18</sup>.

A seleção da amostra foi feita por amostragem estratificada, com probabilidade proporcional ao número de partos ocorridos em cada maternidade incluída no estudo. Em cada maternidade, a amostragem foi sistemática, um número aleatório de 1 a 3 foi gerado para

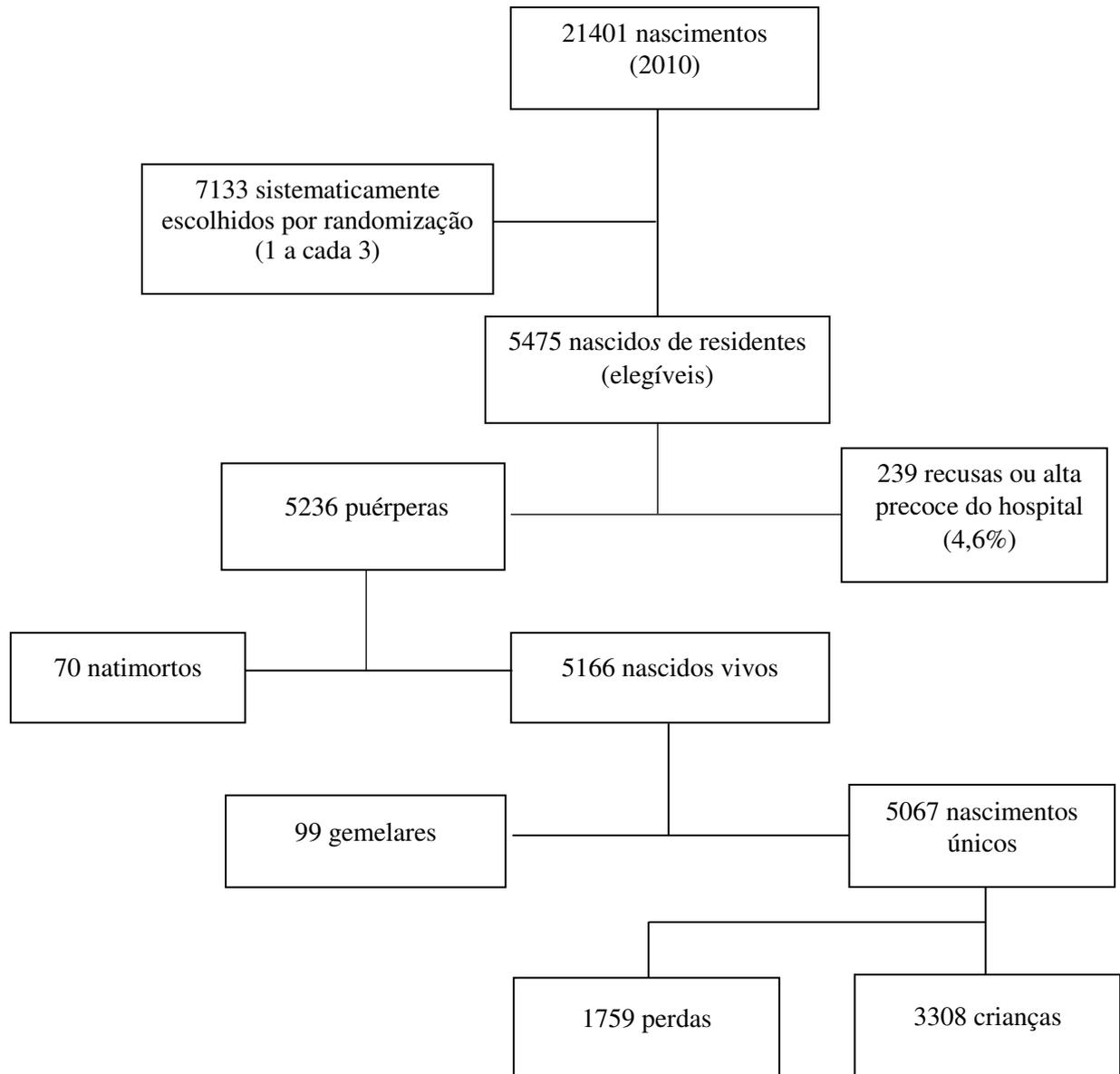
determinar o ponto de início do estudo. Assim, um a cada três participantes foi escolhida aleatoriamente para entrevista. Perdas por recusa ou alta precoce representaram 4.6%<sup>18</sup>.

Os partos hospitalares representaram 98% dos nascimentos ocorridos em São Luís em 2010. Maternidades nas quais ocorreram menos de 100 partos no ano foram excluídas do estudo, abrangendo 3.3% dos partos. Assim, a população alvo consistiu de 94.7% dos partos hospitalares ocorridos em 2010<sup>18</sup>.

Nas unidades selecionadas ocorreram 21.401 nascimentos, desses 1/3 (7133) foi sorteado. Destes, 5.475 nascidos eram de mães residentes no município há pelo menos três meses e, portanto, elegíveis. A amostra consistiu de 5.236 puérperas, e após exclusão de 70 natimortos e 99 gemelares, a amostra final da Coorte foi de 5.067 nascimentos (Figura 1)<sup>18</sup>. Dessas um total de 3308 crianças foram acompanhadas de abril de 2011 a janeiro de 2013 pelo primeiro seguimento da coorte BRISA quando completaram 13 a 35 meses, representando a amostra para este estudo, com taxa de seguimento de 65%.

Desse total, todas as mães e/ou responsáveis responderam à questão se a criança recebeu ou não algum remédio no período considerado.

Nas primeiras 24 h após o parto, as mães foram convidadas a participar do estudo, e após o consentimento foram realizadas as primeiras entrevistas e avaliação do recém-nascido durante a visita perinatal. Para a realização do primeiro seguimento da coorte BRISA, foram identificadas todas as unidades amostrais, e após, as mães foram contactadas por telefone e convidadas a participar.

**Figura 1****Fluxograma do estudo Coorte nascimento BRISA. São Luís, Maranhão, Brasil, 2010.**

Para a coleta dos dados foram utilizados instrumentos de coleta padronizados e aplicados por alunos e graduados da área de saúde devidamente treinados, com realização de estudo piloto prévio<sup>18</sup>. As perguntas foram dirigidas às mães a partir de seu consentimento.

A coleta para o uso de medicamentos pelas crianças se deu por meio das questões direcionadas às mães: “A criança recebeu algum remédio desde duas semanas atrás inclusive vitamina ou remédio para febre?”, “A criança recebeu remédio por nebulização ou inalação tipo "bombinha"? e a questão “A criança recebeu remédio na boca? Sendo afirmativo pelo menos em uma das perguntas, eram coletados dados sobre o nome do remédio e/ou medicamento (nome comercial e/ou nome genérico), através da questão “Qual o(s) nome(s)

do(s) remédio(s)?" Foram anotados os nomes dos remédios e/ou medicamentos de acordo com o relato das mães, mas somente foram considerados para este estudo os medicamentos de acordo com a Denominação Comum Brasileira (DCB) correspondendo ao nome do princípio ativo. Os medicamentos foram classificados pelos grupos anatômicos e terapêuticos da classificação *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*.

As variáveis estudadas foram: Dependente - uso de antimicrobianos pelas crianças aos 13 e 35 meses ocorrido no período de até 15 dias anteriores à entrevista. As crianças que não fizeram uso de antimicrobianos foram consideradas como grupo de referência. Independentes – Foram divididos em quatro conjuntos: demográficas e socioeconômicas - Idade materna em anos completos categorizada em (até 20 anos, entre 20 e 35 anos e igual maior que 35 anos), cor de pele autoreferida (branca, negra e mestiça), situação conjugal (com companheiro e sem companheiro), escolaridade materna categorizada em (até 4 anos de estudo, entre 5 a 8 anos de estudo, entre 9 a 11 anos de estudo e mais que 12 anos de estudo), atividade remunerada (sim e não), renda familiar em salários mínimos mensal classificada em (até 1 salário mínimo, entre 1 a 3 salários mínimos e mais que 3 salários mínimos), sexo da criança (masculino e feminino), idade em meses categorizada em (menor que 24 meses e maior igual a 24 meses), cor de pele da criança referida pela mãe (branca, negra e mestiça); Perinatais - ingerir bebidas alcólicas e fumar durante a gravidez (sim e não), morbidades gestacionais (sim e não), ameaça de parto prematuro (sim e não), tipo de parto (cesárea e vaginal), problemas de saúde ao nascimento (sim e não), admissão em UTI neonatal após o nascimento (sim e não); Necessidade de saúde da criança: internação hospitalar (sim e não), frequentar creche ou escola (sim e não), possuir plano de saúde (sim e não), ter cadastro no programa saúde da família (sim e não), percepção materna sobre a saúde da criança (excelente/muito boa, boa e regular/ruim), morbidades pós-nascimento (sim e não), baixo peso ao nascer (sim e não) e tempo de aleitamento materno (nunca mamou, até 3 meses, de 3 a 6 meses e mais de 6 meses).

Para o cálculo da renda foi considerado o valor do salário mínimo de R\$ 510,00 vigentes no país à época da pesquisa. As morbidades gestacionais consideradas foram diabetes gestacional, hipertensão, sarampo, catapora, herpes, rubéola, anemia, toxoplasmose, sífilis, corrimento e infecção urinária. O baixo peso ao nascer foi definido como peso abaixo de 2500g. Foram considerados para os problemas de saúde ao nascimento também presença de defeito congênito. A morbidade pós-nascimento envolveu problemas respiratórios, bronquite, bronquiolite, chiado, pneumonia, asma e infecções.

As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico Stata versão 12.0, com nível de significância de 5%. Previamente à análise dos dados, foi feito o ajuste do desenho amostral por meio do comando svy do STATA com a verificação das perdas diferenciais e análise de regressão ponderada com o objetivo de ajustar as perdas do seguimento.

Foram realizadas análises descritivas das variáveis em valores absolutos e relativos, incluindo o uso de antimicrobianos.

Para analisar os fatores associados ao uso de antimicrobianos foi utilizado modelo de regressão de Poisson com variância robusta e as variáveis foram incluídas conforme modelo teórico apresentado na Figura 2. As variáveis independentes foram categorizadas por blocos em três níveis, sendo o primeiro nível as variáveis demográficas e estrutura sócioeconômica e familiar, o segundo nível as variáveis perinatais e o terceiro nível as variáveis de necessidade de saúde da criança.

Primeiramente foi realizada a análise não ajustada entre as diversas exposições e o desfecho, sendo estimadas as razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Em seguida foi realizada a análise ajustada, utilizando-se o modelo de regressão de Poisson com variância robusta, devido à frequência dos desfechos ser maior que 10%, para ajuste das variáveis de confundimento. Essa análise seguiu o modelo conceitual hierarquizado proposto (Figura 2).

Foram estimadas as razões de prevalência (RP) e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%, como medida de associação entre a variável resposta, uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses e as demais variáveis analisadas, adotando-se nível de significância de 0,05.

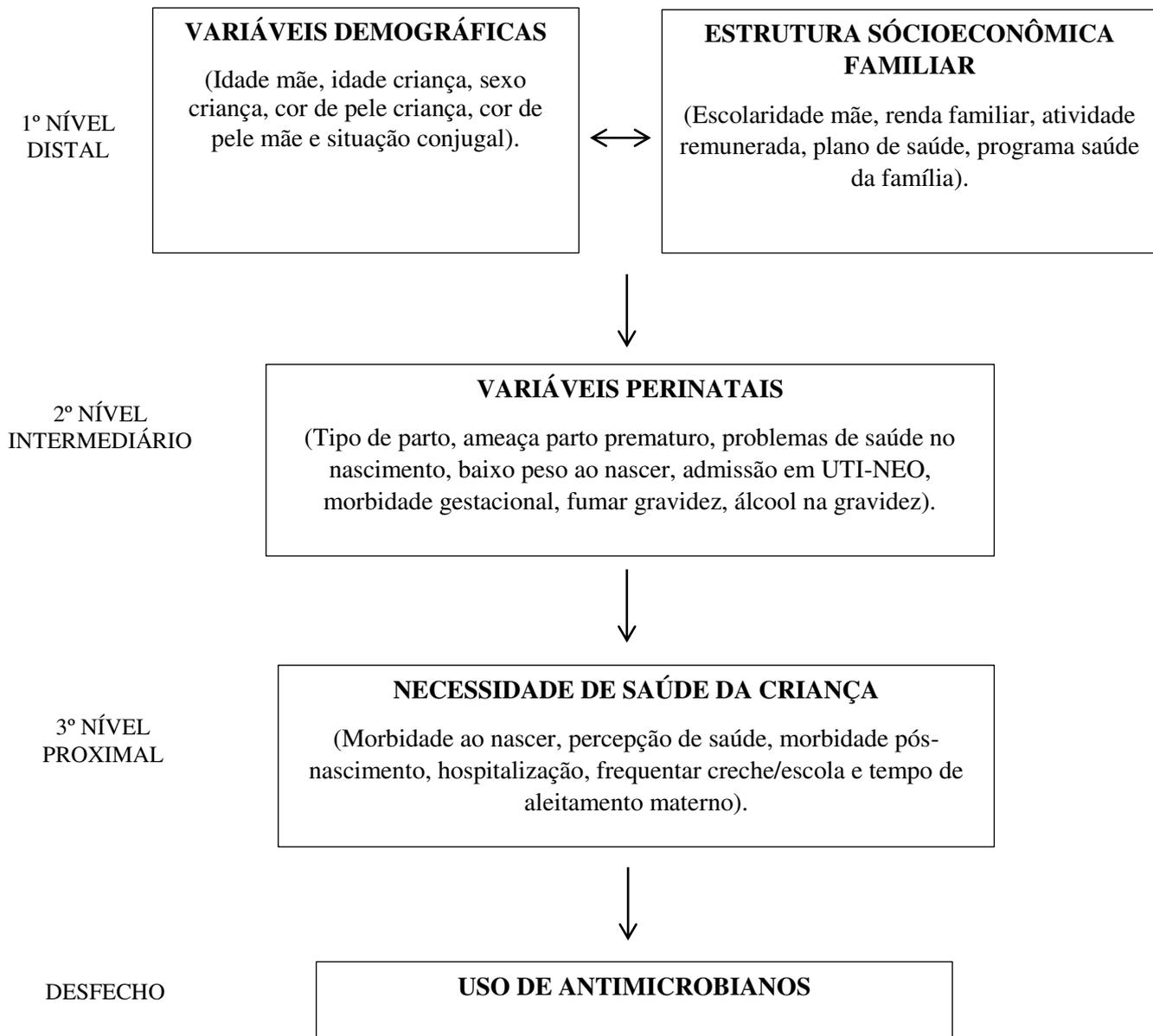
Foram estimados os modelos multivariados por níveis, agrupando os blocos e introduzindo as variáveis de uma só vez (método direto de seleção de variáveis). As variáveis com valor de  $p \leq 0,10$  foram mantidas no modelo de análise, independentemente do nível de significância apresentado após a introdução das variáveis dos blocos subsequentes. A modelagem hierarquizada iniciou com as variáveis de nível distal, seguida das intermediárias e proximais. Permaneceram no modelo final aquelas variáveis associadas ao uso de antimicrobianos com valor de  $p \leq 0,05$ .

Este estudo atendeu aos critérios da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas normas complementares, e foi submetida à análise do Comitê de Ética em

Pesquisa do Hospital Universitário da Universitário Federal do Maranhão - HUUFMA com parecer consubstanciado de número 4771/2008-30<sup>18</sup>.

**Figura 2.**

**Modelo de análise hierarquizado para uso de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses.**



## Resultados

A amostra final do estudo Coorte BRISA foi de 5.067 nascimentos. Desses, entre abril de 2011 a janeiro de 2013, um total de 3308 crianças foram acompanhadas no primeiro seguimento dessa Coorte, quando completaram 13 a 35 meses, representando a amostra deste estudo. Foi considerado como perda 35% por não comparecimento ou não ser possível realizar entrevista após tentativas de contato. Todas as mães responderam à questão sobre o uso de medicamentos.

Das 3308 mães entrevistadas, houve predominância de mães com idade entre 20 e 35 anos (72,2%), com escolaridade entre 9 a 11 anos de estudo (60,5%), cor de pele mestiça (69,8%) e que vivem com companheiro (79,5%).

Exercer atividade remunerada foi relatado por (34,1%) dos entrevistados e apresentar renda familiar de 1 a 3 salários mínimos mensais por (47,2%) da mesma amostra. Em relação aos dados de saúde, apenas (4,5%) das mães fumaram e (14,9%) ingeriram bebida alcoólica durante a gravidez; (81,2%) apresentaram alguma morbidade durante a gestação, (13,4%) apresentaram ameaça de parto prematuro e (50,5%) tiveram parto vaginal (Tabela 1).

De acordo com a Tabela 2, houve predominância de crianças do sexo masculino (50,1%), com idade menor que 24 meses (60,6%) e de cor de pele mestiça (69,4%).

Em relação aos dados de saúde das crianças, (91,1%) não apresentaram problemas de saúde ao nascimento, (7,3%) apresentaram baixo peso ao nascer, (3,6%) foram admitidas em UTI neonatal após nascimento, (31,1%) apresentaram morbidades pós-nascimento, (21,2%) foram hospitalizadas, (80,5%) mamaram mais que seis meses, (72,5%) não possuíam plano de saúde, (75,9%) não eram cadastradas no Programa Saúde da Família, (7,1%) frequentavam escola/creche e (16,3%) mães consideravam a saúde da criança regular/ruim (Tabela 2).

A administração de pelo menos um medicamento às crianças de 13 a 35 meses foi relatada por 90,9% dos responsáveis entrevistados.

Observou-se que 87,5% das crianças menores que 24 meses participantes do estudo relataram consumo de medicamentos nos 15 dias anteriores à entrevista, enquanto 12,5% das crianças com 24 meses ou mais consumiram algum medicamento no mesmo período.

A administração de antimicrobianos - considerando antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antiparasitários - às crianças de 13 a 35 meses foi relatada por 23,8% dos responsáveis entrevistados.

As frequências dos medicamentos mais consumidos pelas crianças, por grupo anatômico e terapêutico da *Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)*, estão apresentadas na Tabela 3.

Segundo a análise não ajustada, os fatores associados ao uso de antimicrobianos foram: percepção de saúde da criança pela mãe (Regular/Ruim:  $RP=1,50$ ,  $p<0,001$ ), não ser cadastrada no Programa Saúde da Família ( $RP=1,25$ ,  $p=0,043$ ), ocorrência de hospitalização ( $RP=1,25$ ,  $p=0,014$ ), apresentar morbidade após o nascimento ( $RP=1,83$ ,  $p<0,001$ ) e tempo de amamentação (Mamar até 3 meses:  $RP=1,60$ , Mamar entre 3 a 6 meses:  $RP=1,58$ ,  $p<0,001$ ) (Tabela 4).

Em todos os níveis da regressão de Poisson seguindo o modelo hierarquizado (Figura 2), as variáveis do modelo foram ajustadas para a idade da criança, a única variável do primeiro nível estatisticamente significativa ( $RP=1,24$ ,  $p=0,027$ ).

No segundo nível, as variáveis perinatais foram ajustadas a partir da variável idade, não mostrando nenhuma associação estatisticamente significativa, assim como não foi observado na análise não ajustada.

Permaneceram no terceiro nível as variáveis: idade, morbidade pós - nascimento, percepção de saúde da criança e tempo de amamentação.

Os fatores associados ao uso de antimicrobianos após análise ajustada foram: percepção da saúde da criança pela mãe (Regular/Ruim:  $RP=1,37$ ,  $p<0,001$ ), apresentar morbidade pós - nascimento ( $RP=1,50$ ,  $p<0,001$ ) e tempo de amamentação (Mamar de 3 a 6 meses:  $RP=1,37$ ,  $p=0,013$ ) (Tabela 5).

Tabela1. Características das mães da Coorte BRISA segundo variáveis sócioeconômicas, demográficas e de saúde. São Luís, MA, 2010.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n</b>	<b>% Ponderado</b>
Idade (Em anos)		
< 20	589	19,3
20<= a > 35	2.438	72,2
>= 35	281	8,5
Cor de pele (Autoreferida)		
Branca	578	17,1
Negra	438	13,1
Mestiça	2.292	69,8
Escolaridade (Anos de estudo)		
12 ou mais	464	14,3
9 a 11	2.073	60,5
5 a 8	663	20,2
0 a 4	104	5,0
Situação conjugal		
Com companheiro	2.667	79,5
Sem companheiro	641	20,5
Atividade remunerada		
Não	2.177	65,9
Sim	1.131	34,1
Renda familiar mensal (Salário mínimo)		
<=1	451	19,5
1 < a >= 3	1.411	47,2
>3	891	33,3
Consumir álcool na gravidez		
Não	2.835	85,1
Sim	473	14,9
Fumar na gravidez		
Não	3.188	95,5
Sim	120	4,5
Morbidade gestacional*		
Não	631	18,8
Sim	2.646	81,2
Ameaça de parto prematuro		
Não	2.860	86,6
Sim	445	13,4
Tipo de parto		
Vaginal	1.692	50,5
Cesárea	1.616	49,5

Coorte BRISA: Estudo de base populacional realizado em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto-SP e São Luís-MA.

\*Problemas de saúde que as mães apresentaram durante a gestação, tais como diabetes gestacional, hipertensão, sarampo, catapora, herpes, rubéola, anemia, toxoplasmose, sífilis, corrimento e infecção urinária.

Tabela 2. Características das crianças de 13 a 35 meses da Coorte BRISA segundo variáveis sócio-demográficas e de saúde. São Luís, MA, 2010.

<b>VARIÁVEIS</b>	<b>n</b>	<b>% Ponderado</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	1.689	50,1
Feminino	1.619	49,9
<b>Idade (em meses)</b>		
Menor que 24	2.915	60,6
Maior igual a 24	393	39,4
<b>Cor da pele (Referida pela mãe)</b>		
Branca	858	24,8
Negra	171	5,8
Mestiça	2.279	69,4
<b>Problemas de saúde ao nascimento*</b>		
Não	2.944	91,1
Sim	327	8,9
<b>Baixo peso ao nascer (Peso&lt;2500g)</b>		
Não	3.053	92,7
Sim	255	7,3
<b>Admissão em UTI-NEO</b>		
Não	3.200	96,4
Sim	108	3,6
<b>Morbidades pós - nascimento**</b>		
Não	2.284	68,9
Sim	1.024	31,1
<b>Percepção de saúde pela mãe</b>		
Excelente/muito boa	1.164	34,2
Boa	1.557	49,5
Regular/ruim	585	16,3
<b>Tempo de amamentação</b>		
Nunca mamou	43	1,3
Até 3 meses	114	3,4
De 3 a 6 meses	460	14,8
Mais de 6 meses	2.691	80,5
<b>Hospitalização***</b>		
Não	2.606	78,8
Sim	702	21,2
<b>Posse de plano de saúde</b>		
Não	2.404	72,5
Sim	904	27,5
<b>Cadastro no PSF</b>		
Não	2.660	75,9
Sim	645	24,1
<b>Frequentar creche/escola</b>		
Não	3.188	92,9
Sim	120	7,1

Coorte BRISA: Estudo de base populacional realizado em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto-SP e São Luís-MA.

UTI-NEO: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

PSF: Programa Saúde da Família

\*Problemas de saúde apresentados pela criança no nascimento incluindo defeito congênito.

\*\* Problemas de saúde apresentados pela criança, há duas semanas e referidos pela mãe incluindo problemas respiratórios, bronquite, bronquiolite, chiado, pneumonia, asma e infecções.

\*\*\*Internação hospitalar realizada do nascimento até o momento do seguimento.

Tabela 3. Medicamentos usados por crianças da Coorte BRISA de 13 a 35 meses conforme grupo anatômico e terapêutico da Classificação ATC. São Luís, MA, 2011-2013.

<b>Classificação (Grupo anatômico e terapêutico)</b>	<b>Frequência</b>	<b>%</b>
<b>A - Trato Alimentar e metabolismo</b>	<b>1971</b>	<b>23,68</b>
A02 - Drogas para desordens ácidas	36	0,43
A03 - Drogas para desordens do sistema gastrointestinal	5	0,06
A04 - Antieméticos e antinauseantes	19	0,22
A05 - Terapia do fígado e bile	16	0,19
A06 - Drogas para constipação	8	0,09
A07 - Antidiarreicos	109	1,30
A11 - Vitaminas	1695	20,36
A12 - Suplementos minerais	39	0,46
A15 - Estimulantes do apetite	43	0,51
A16 - Outros produtos do trato alimentar e metabolismo.	1	0,01
<b>B - Sangue e órgãos hematopoiéticos</b>	<b>87</b>	<b>1,04</b>
B03 - Preparações antianêmicas	87	1,04
<b>C - Sistema cardiovascular</b>	<b>3</b>	<b>0,03</b>
C01 - Terapia cardíaca	1	0,01
C02 - Antihipertensivo	1	0,01
C03 - Diurético	1	0,01
<b>D - Dermatológicos</b>	<b>12</b>	<b>0,14</b>
D04 - Antipruriginosos, incluindo anti-histamínicos	6	0,07
D06 - Antibióticos de uso dermatológico	2	0,02
D07 - Preparações dermatológicas com corticosteroides	4	0,04
<b>J - Anti-infecciosos para uso sistêmico</b>	<b>878</b>	<b>10,55</b>
J01 - Antibióticos para uso sistêmico	863	10,37
J02 - Antimicóticos sistêmicos	6	0,07
J04 - Antimicobactérias	8	0,09
J05 - Antivirais de uso sistêmico	1	0,01
<b>H - Preparações hormonais para uso sistêmico</b>	<b>69</b>	<b>0,83</b>
H02 - Corticosteróides para uso sistêmico	69	0,83
<b>L - Agentes Imunomoduladores</b>	<b>11</b>	<b>0,13</b>
L03 - Imunomoduladores	11	0,13
<b>M - Sistema Musculoesquelético</b>	<b>203</b>	<b>2,45</b>
M01 - Anti-inflamatórios e antirreumáticos	203	2,45
<b>N - Sistema Nervoso</b>	<b>2373</b>	<b>28,52</b>
N02 - Analgésicos/antitérmicos	2358	28,34
N03 - Anticonvulsivo	11	0,13
N05 - Psicoléptico	4	0,04
<b>P - Antiparasitários</b>	<b>83</b>	<b>1</b>
P02 - Antihelmínticos	83	1
<b>R - Sistema Respiratório</b>	<b>2628</b>	<b>31,58</b>
R01 - Preparações nasais	48	0,57
R03 - Antiasmáticos	1596	19,17
R05 - Antitussígenos/expectorantes/mucolíticos	860	10,33
R06 - Antihistamínicos sistêmicos	114	1,37
R07 - Outros produtos para o sistema respiratório	10	0,12
<b>S - Sistema sensorial</b>	<b>1</b>	<b>0,01</b>
S02 - Otológicos	1	0,01
<b>V - Vários</b>	<b>3</b>	<b>0,03</b>
V06 - Nutrientes em geral	3	0,03
<b>Total</b>	<b>8322</b>	<b>100,00</b>

\*ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System.

Coorte BRISA - Estudo de base populacional realizada em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto-SP e São Luís-MA.

Tabela 4. Análise não ajustada dos fatores associados à utilização de antimicrobianos por crianças de 13 a 35 meses da Coorte BRISA. São Luís, MA, 2011-2013.

Variáveis	Análise Bruta			P valor
	n	RP	IC	
Idade materna (Em anos)				0,803
< 20	589	1	-	
20<= a > 35	2.438	1.01	0,81-1.26	
>= 35	281	0.91	0,64-1,29	
Cor de pele (Auto referida)				0,651
Branca	578	1	-	
Negra	438	1.13	0,84-1.53	
Mestiça	2.292	1.09	0,87-1,37	
Escolaridade materna (Anos de estudo)				0,535
12 ou mais	464	1	-	
9 a 11	2.073	0,97	0,77-1,23	
5 a 8	663	0,84	0,64-1,11	
0 a 4	104	0,88	0,51-1,51	
Situação conjugal				0,642
Com companheiro	2.667	1	-	
Sem companheiro	641	1,04	0,85-1,28	
Atividade remunerada				0,114
Não	2.177	1	-	
Sim	1.131	1.14	0,96-1,35	
Renda familiar mensal (Salário mínimo)				0,557
<=1	451	1	-	
1 < a >= 3	1.411	1,14	0,88-1,49	
>3	891	1,15	0,89-1,52	
Consumir álcool na gravidez				0,952
Não	2.835	1	-	
Sim	473	0,99	0,78-1,25	
Fumar na Gravidez				0,673
Não	3.188	1	-	
Sim	120	0,90	0,57-1,43	
Morbidade gestacional*				0,939
Não	631	1	-	
Sim	2.646	1,007	0,82-1,23	
Ameaça de parto prematuro				0,645
Não	2.860	1	-	
Sim	445	1,05	0,83-1,33	
Tipo de Parto				0,495
Vaginal	1.692	1	-	
Cesárea	1.616	1,05	0,89-1,24	
Variáveis Relacionadas às Crianças				
Sexo				0,791
Masculino	1.689	1	-	
Feminino	1.619	0,97	0,83-1,15	
Idade (em meses)				0,766
Menor que 24	2.915	1	-	
Maior igual a 24	393	0,97	0,81-1,16	
Cor da Pele (Referida pela mãe)				0,187
Branca	858	1	-	
Negra	171	0,64	0,39-1,03	

Mestiça	2.279	0,93	0,77-1,11	
Problemas de saúde ao nascimento**				0,727
Não	2.944	1	-	
Sim	327	0,95	0,74-1,22	
Baixo peso ao nascer (Peso<2500g)				0,349
Não	3.053	1	-	
Sim	255	1,14	0,86-1,51	
Admissão em UTI-NEO				0,918
Não	3.200	1	-	
Sim	108	0,97	0,59-1,59	
Morbidades pós - nascimento***				<0,001
Não	2.284	1	-	
Sim	1.024	1,83	1,56-2,15	
Percepção materna da saúde da criança				<0,001
Excelente/muito boa	1.164	1	-	
Boa	1.557	0,99	0,82-1,20	
Regular/ruim	585	1,50	1,21-1,86	
Tempo de amamentação				< 0,001
Nunca mamou	43	1,75	0,98-3,13	
Até 3 meses	114	1,60	1,11-2,31	
De 3 a 6 meses	460	1,58	1,28-1,95	
Mais de 6 meses	2.691	1	-	
Hospitalização****				0,014
Não	2.606	1	-	
Sim	702	1,25	1,04-1,50	
Posse de plano de saúde				0,169
Não	2.404	1	-	
Sim	904	1,13	0,94-1,35	
Cadastro no PSF				0,043
Não	2.660	1,25	1,00-1,56	
Sim	645	1	-	
Frequentar creche/escola				0,071
Não	3.188	0,73	0,52-1,02	
Sim	120	1	-	

Coorte BRISA: Estudo de base populacional realizado em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto-SP e São Luís-MA.

RP=Razão de Prevalência; IC95%=Intervalo de Confiança 95%;p=p-valor

UTI-NEO: Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal

PSF: Programa Saúde da Família

\*Problemas de saúde que a mãe apresentaram durante a gestação, tais como diabetes gestacional, hipertensão, sarampo, catapora, herpes, rubéola, anemia, toxoplasmose, sífilis, corrimento e infecção urinária.

\*\*Problemas de saúde apresentados pela criança no nascimento incluindo defeito congênito.

\*\*\* Problemas de saúde apresentados pela criança, há duas semanas e referidos pela mãe incluindo problemas respiratórios, bronquite, bronquiolite, chiado, pneumonia, asma e infecções.

\*\*\*\*Internação hospitalar realizada do nascimento até o momento do seguimento.

Tabela 5. Análise hierarquizada ajustada por regressão de Poisson dos fatores associados à utilização de antimicrobianos por crianças de 13 a 35 meses da Coorte BRISA. São Luís, MA, 2011-2013.

	Bloco 1 RP (IC 95%)	Valor de p	Bloco 2 RP (IC 95%)	Valor de p	Bloco 3 RP (IC 95%)	Valor de p
Idade (Em meses)		0,078				
Menor que 24	1,18 (0,98 – 1,41)					
Maior igual a 24	1					
Morbidades pós - nascimento*						<0,001
Não					1	
Sim					1,50 (1,26-1,79)	
Percepção materna da saúde da criança						<0,001
Excelente/muito boa					1	
Boa					0,95 (0,78-1,15)	
Regular/ruim					1,37 (1,09-1,69)	
Tempo de amamentação						0,013
Nunca mamou					1,41(0,82-2,42)	
Até 3 meses					1,34 (0,94-1,90)	
De 3 a 6 meses					1,34 (1,09-1,66)	
Mais de 6 meses					1	

Coorte BRISA: Estudo de base populacional realizado em duas cidades brasileiras, Ribeirão Preto-SP e São Luís-MA.

IC95%: intervalo de 95% de confiança; RP: razão de prevalência; %; p=p-valor.

\* Problemas de saúde apresentados pela criança, há duas semanas e referidos pela mãe incluindo problemas respiratórios, bronquite, bronquiolite, chiado, pneumonia, asma e infecções.

## Discussão

A administração de medicamentos às crianças de 13 a 35 meses nos últimos 15 dias foi relatada por 90,9% das mães entrevistadas. A administração de antimicrobianos incluindo antibacterianos, antifúngicos, antivirais e antiparasitários às crianças foi relatada por 23,8% das mães entrevistadas. Apresentar morbidade pós - nascimento, tempo de aleitamento materno entre 3 a 6 meses e percepção materna regular/ruim sobre a saúde da criança foram fatores associados à utilização de antimicrobianos.

Nossos achados mostraram-se superiores aos achados de estudos nacionais 57%<sup>19</sup>, em crianças de 0 a 14 anos de idade e internacionais 56,4%<sup>20</sup>, em crianças e adolescentes da mesma idade que utilizaram o mesmo período recordatório. Assim como superior a dois estudos realizados no Brasil, no município de Bagé na região Sul, em crianças de 0 a 6 anos de idade com um percentual de 52%<sup>21</sup> e em Pelotas, no Rio Grande do Sul, na Coorte de nascimento realizado em crianças de 0, 12 e 24 meses com percentual de 65%, 64,4% e 54,7%, respectivamente<sup>22</sup>.

É preocupante o consumo elevado, visto que muitos medicamentos não estão aprovados para uso em crianças, apresentam restrições em determinadas faixas etárias e a segurança em crianças não é totalmente conhecida<sup>23</sup>. Além dos fatores perigosos para esse grupo etário, como interpretação incorreta da dose e inadequação na aferição das doses<sup>21</sup>.

Recentes estudos têm associado à exposição aos antimicrobianos com consequências negativas tais como: redução na diversidade da microbiota, aumento do risco de doenças atópicas, e mesmo doenças inflamatórias do intestino<sup>5, 8,24-25</sup>.

Nesse contexto, é importante destacar as Políticas Nacionais de Medicamentos e Assistência Farmacêutica que objetivam o acesso e a promoção do uso racional dos medicamentos, por meio da implementação e qualificação dessa assistência no país<sup>26</sup>. Apesar das limitações referentes à implantação dessas políticas, a disponibilização de medicamentos pelo Sistema Único de Saúde, talvez tenham contribuído para o maior uso dos medicamentos por essa faixa etária.

Tem-se ainda a Política de medicamentos genéricos que tem possibilitado um maior acesso da população a medicamentos com menor custo segundo relata Guttier et al. 2016<sup>27</sup> o crescimento de programas de Assistência Farmacêutica no Brasil visando à redução de gastos diretos dos consumidores com medicamentos, como o programa Farmácia Popular do Brasil e seus planos de expansão<sup>28-29</sup>, que podem ter contribuído positivamente para o aumento da utilização de medicamentos genéricos.

A análise descritiva dos medicamentos utilizados pelas crianças de 13 a 35 meses identificou-se que os grupos anatômicos mais utilizados pelas crianças, conforme o primeiro nível de classificação *ATC*, foram os medicamentos com ação no sistema respiratório, 31,5%; seguidos pelos que atuam no sistema nervoso, 28,5%; pelos medicamentos do trato alimentar e metabolismo, 23,6%; e, anti-infecciosos de uso sistêmico, 10,5%.

O percentual de medicamentos com ação no sistema respiratório consumidos foi 31,5%, inferior ao encontrado por Moraes et al. 2013 que relataram consumo de 33% em crianças de 0 a 6 anos no Sul do Brasil<sup>21</sup> e superior aos achados de Oliveira et al. 2010 com 24,5% em crianças de 2 anos na Coorte de Pelotas<sup>22</sup>. Além de estudo na Espanha que revelou o consumo de 24,4% pela população pediátrica<sup>30</sup>. Em todos esses estudos foram os medicamentos mais consumidos pela população pediátrica, apesar das diferenças de metodologias.

Dentre esse grupo, os mais utilizados foram os anti-histamínicos, 1,3%; fármacos para tosse, expectorantes e mucolíticos, 10,3%; e, as preparações nasais, 0,5%. Diversas revisões sistemáticas têm revelado que não existem evidências suficientes de que esses medicamentos apresentam benefícios superiores ao placebo no tratamento de sintomas das infecções respiratórias das vias áreas superiores, como congestão nasal e rinorreia associados a resfriado comum<sup>31-32</sup>, tosse aguda<sup>33</sup>, tosse crônica inespecífica<sup>34</sup> e sinusite aguda<sup>35</sup>.

A Food and Drug Administration (FDA), ao discutir a segurança dos antitussígenos em crianças, recomenda que esses medicamentos não podem ser utilizados em crianças abaixo de 2 anos<sup>36</sup>.

Do grupo de atuação no sistema nervoso, segundo mais utilizado por essa amostra, os medicamentos mais expressivos foram os analgésicos e antitérmicos, com 28,5%. Corroborando estudo de base populacional em crianças de 0 a 6 anos no Sul do Brasil<sup>21</sup>. Entretanto, Cruz et al. 2014 revelaram o primeiro grupo mais utilizado por crianças de 0 a 14 anos<sup>19</sup> em Minas Gerais. São fármacos eficazes no manejo da febre<sup>21</sup>, sintoma comum em pediatria e frequente razão para a realização de consultas médicas<sup>2,30</sup>, bem como facilidade de aquisição pela venda livre<sup>37</sup>. Embora sejam relativamente seguros para uso em crianças, respeitando as doses adequadas, o uso crônico e abusivo deve ser coibido devido relatos de hepatotoxicidade pelo paracetamol e redução dos leucócitos pela dipirona<sup>37</sup>.

Ferreira & Lopes (2016) analisaram o uso de analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios em criança de 1 a 4 anos de idade segundo as evidências científicas. Em 74,3% das prescrições contendo dipirona a dose estava incorreta, com 55,4% das prescrições

com doses acima do recomendado ou aprovado o que contribui para o aumento do risco de hipotensão<sup>38</sup>.

Os medicamentos que atuam no trato alimentar e metabolismo representaram o terceiro grupo mais utilizado pelas crianças com destaque para as vitaminas com consumo de 23,6%. Considerando que as deficiências de vitaminas são comuns nessa faixa etária, o uso tem sido indicado, além de prevenir o aparecimento de doenças ocasionadas pela deficiência de vitaminas específicas. No entanto, é complicado estabelecer precisamente as necessidades diárias de vitaminas, pois devem ser consideradas as variações individuais, além de considerar que a ingestão de nutrientes recomendados é possível com uma dieta equilibrada<sup>39</sup>.

Vale ainda destacar que a ingestão excessiva, principalmente das vitaminas lipossolúveis, pode ocasionar danos hepáticos, descamação na pele, enxaqueca e vômito<sup>40</sup>.

Têm sido relatados alguns casos de intoxicações por excesso de vitamina D, em crianças. Araki et al. 2011 reportaram casos de hipercalcemia e sintomas como náusea, poliúria e fadiga após consumirem dose excessiva<sup>41</sup>. Kara et al. 2014 observaram sete casos de intoxicação por vitamina D em crianças<sup>42</sup>.

Já os anti-infecciosos de uso sistêmico, com 10,5% de uso, representaram o quarto grupo utilizado na amostra investigada, diferente dos estudos de Moraes et al. 2013 que encontraram como o terceiro grupo mais utilizado, com 19,6% por crianças de 0 a 6 anos de idade<sup>21</sup>. Cruz et al. 2014 revelaram que os antibióticos ocuparam o segundo lugar na lista de medicamentos consumidos pelas crianças<sup>19</sup>. Além de Sturkenboom et al. 2008, que revelaram altas taxas de uso de antimicrobianos, 48%, em crianças de até dois anos de idade em uma coorte na Europa<sup>43</sup>. Sabe-se que as doenças infecciosas estão entre as morbidades mais comuns em crianças, dentre elas, as infecções de vias respiratórias responsáveis por grande parte de prescrições de antimicrobianos<sup>44</sup>.

Acreditamos que o menor percentual de consumo de anti-infecciosos encontrado neste estudo em relação aos encontrados na literatura talvez se deva à dificuldade da população em acessar os serviços de saúde que indiquem a necessidade de prescrição dos anti-infecciosos e, também, à publicação pela ANVISA da RDC nº. 20, de 9 de maio de 2012 que dispõe sobre o controle dos anti-infecciosos e regulamenta a prescrição, dispensação e comercialização desses medicamentos no país, com objetivo de ampliar o controle sobre a prescrição e comercialização dos antimicrobianos para humanos e contribuir para a redução da resistência bacteriana na comunidade<sup>45</sup>.

Um estudo que analisou o uso de medicamentos em crianças nos Estados Unidos mostrou que de 2002 a 2010 a venda de antibióticos sistêmicos diminuiu e representaram

cerca de um quarto de todos os medicamentos administrados na população pediátrica, contribuindo para a diminuição global vista no total da utilização de medicamentos pediátricos. Nesse país, a Academia Americana de Pediatria trabalha na diminuição do uso de antibióticos na população pediátrica, educando os pais sobre a inutilidade de tratamento com antibióticos para infecções virais e sobre a resistência bacteriana<sup>36</sup>.

Houve associação significativa entre morbidades pós - nascimento e aumento no consumo de medicamentos antimicrobianos. Crianças que apresentaram morbidades tiveram 50% mais chance de usar antimicrobianos em relação às crianças que não apresentaram morbidades. Isso pode ser explicado pelo fato da presença de problemas respiratório tais como bronquite, bronquiolite, chiado, pneumonia, amigdalite, além das infecções relatadas pelas mães. São situações de saúde em que as pessoas buscam mais os serviços e o medicamento é uma das intervenções terapêuticas utilizadas<sup>19</sup>. O que deve ser levado em conta é que alguns problemas respiratórios tais como quadros de tosse, gripe, resfriado muitas vezes são tratados com antibióticos sistêmicos, embora raramente se justifique, dada a etiologia viral da maioria dessas infecções<sup>2</sup>. Isso pode levar à exposição do paciente a agentes tóxicos, além de contribuir para o desenvolvimento de resistência bacteriana, o que indica a necessidade de programas educativos.

A não associação entre renda familiar e aumento no consumo de antimicrobianos talvez demonstre uma resposta positiva quanto ao acesso gratuito a esses medicamentos e a adesão dos prescritores a medicamentos constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) pelo Ministério da Saúde (MS) e disponíveis pelos serviços de saúde.

Não se observou associação significativa entre a utilização de medicamentos antimicrobianos e as variáveis relacionadas às mães, tais como atividade remunerada, além de hospitalização da criança, idade e cor de pele da criança.

A associação significativa entre tempo de amamentação (entre 3 a 6 meses) e a utilização de antimicrobianos sugere a importância do papel protetor contra infecções, em virtude do desenvolvimento da imunidade nas crianças. Esse intervalo sugere uma probabilidade de 34% de usar antimicrobianos em relação às crianças que mamaram mais que 6 meses. Mamar até 3 meses e nunca ter mamado não se mostraram significativos. De acordo com a OMS, o leite materno continua protegendo contra doenças infecciosas. Uma análise de estudos realizados em três continentes concluiu que quando as crianças não eram amamentadas no segundo ano de vida elas tinham uma chance quase duas vezes maior de morrer por doença infecciosa quando comparadas a crianças que mamaram nesse período<sup>46</sup>.

Estudos realizados em diferentes partes do mundo, inclusive no Brasil, demonstraram a proteção do leite materno contra infecções respiratórias. A proteção é maior quando a amamentação é exclusiva, nos primeiros seis meses. Além disso, ela diminui a gravidade dos episódios de infecção respiratória<sup>46</sup>.

O leite humano possui numerosos fatores imunológicos que protegem a criança contra infecções, tais como anticorpos IgM e IgG, macrófagos, neutrófilos, linfócitos B e T, lactoferrina, lisosima e fator bífido. A IgA secretória é o principal anticorpo, atuando contra microrganismos presentes nas superfícies mucosas. Os anticorpos IgA no leite humano são um reflexo dos antígenos entéricos e respiratórios da mãe, ou seja, ela produz anticorpos contra agentes infecciosos com os quais já teve contato, proporcionando proteção à criança contra os germes prevalentes no meio em que a mãe vive<sup>46</sup>.

Além disso, estudos recentes têm mostrado que o leite materno contém o seu próprio microbioma, e quando fornecido ao neonato, ajuda a criar uma microflora saudável em seu intestino e outros tecidos, aprimorando o desenvolvimento do sistema imunológico da criança e protegendo contra o crescimento excessivo de bactérias patogênicas<sup>47-48</sup>.

No entanto, em estudos prévios sobre uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos em Santa Catarina, o aleitamento materno não teve associação com a menor presença de afecções e menor consumo de medicamentos, mesmo que a maioria das crianças tenha sido alimentada no tempo preconizado<sup>49</sup>.

A percepção de saúde da criança por parte da mãe mostrou associação significativa com o uso de antimicrobianos, caracterizando-se como fator preditivo para o uso de antimicrobianos. Crianças cujas mães consideram a saúde de seus filhos regular ou ruim apresentaram 37% maior probabilidade de usar antimicrobianos em relação às crianças cujas mães consideram a saúde das crianças excelente e muito boa. Isto pode ser justificado pela preocupação da mãe com a saúde da criança, além do papel de provedora do cuidado que muitas vezes a motiva a procurar os serviços de saúde gerando a necessidade de prescrição desses medicamentos. Por outro lado, é um fato preocupante, pois constitui um motivo para que as mães realizem automedicação em seus filhos, expondo-os aos riscos inerentes, tais como reações adversas, interações medicamentosas, toxicidades, podendo gerar outras complicações.

Este estudo fornece um panorama geral sobre o uso de medicamentos por uma grande amostra de crianças, por meio da análise por grupo anatômico e terapêutico da classificação ATC que permitiu demonstrar quais grupos de medicamentos estão sendo consumidos pela população infantil de 13 a 35 meses da cidade de São Luís, MA. Além disso,

poucos estudos têm avaliados os fatores associados ao uso dos antimicrobianos, muitos avaliam os fatores que influenciam o uso de medicamentos de uma forma ampla, não por grupo específico como este estudo, indicando um ponto forte. No entanto, isso dificultou a comparação com outros achados.

A heterogeneidade dos objetivos e métodos utilizados em outros estudos dificultou a comparação dos dados, visto que a faixa etária investigada e o período recordatório têm grande variação nos diferentes trabalhos realizados<sup>4,30</sup>. Além disso, não existe consenso na literatura a respeito do período recordatório ideal para investigar o uso de medicamentos por uma população<sup>19,50</sup>. Os entrevistados foram questionados quanto ao uso nos últimos 15 dias. Em outros estudos, o período incluiu ultimamente, nos últimos 90 dias ou nos 12 meses anteriores da pesquisa. Uma limitação possível foi o viés recordatório.

Outra limitação foi que a utilização dos medicamentos não foi checada com a prescrição, nem com a embalagem, prática relatada por diversos pesquisadores que avaliaram o uso de medicamentos com a finalidade de fazer um controle de qualidade das informações coletadas. Além disso, não foi possível saber se os medicamentos usados foram recomendados por especialistas ou se foram auto-prescritos.

A elevada utilização de medicamentos entre crianças indica a necessidade de promoção do uso racional nessa faixa etária, ao considerar a relação risco-benefício.

O uso de medicamentos em crianças é indicado quando segue os guias científicos, mas é preciso reconhecer que, especialmente em crianças mais jovens, as preocupações sociais podem ter uma maior influência que as razões médicas<sup>51</sup>.

Neste estudo, avaliamos somente o uso de medicamentos e os fatores associados ao uso de antimicrobianos em crianças, sem nos determos a dosagem diária, o tempo de tratamento e a forma de aquisição. Portanto, mais estudos que avaliem essas características e seus fatores associados são necessários para uma melhor análise quanto ao uso recomendado, uma vez que existem poucas informações a respeito na literatura, principalmente referente a dados brasileiros. Os dados gerados podem ser usados para melhorar a priorização de pesquisas a longo prazo na segurança de fármacos pediátricos, bem como a eficácia e efetividade de estudos em medicamentos pediátricos.

Portanto, este estudo indica que esta população está exposta a uma variedade de medicamentos, reforçando a necessidade de adoção de medidas de promoção do uso racional para essa faixa etária, ao considerar a relação risco-benefício, uma vez que são limitadas as informações a cerca dos efeitos da farmacoterapia no organismo infantil. As consequências

clínicas da utilização de medicamentos de forma irracional são preocupantes devido ao risco de eventos adversos e impactos negativos na saúde da criança.

A associação entre o uso de antimicrobianos e morbidade pós - nascimento, tempo de aleitamento materno entre 3 a 6 meses e percepção materna regular/ruim sobre a saúde da criança apontam a importância que esses medicamentos exercem no processo saúde-doença. Esse conhecimento se faz necessário, pois permite aos gestores a melhor compreensão desse processo e a consequente realização de ações direcionadas à assistência à saúde da criança, com ampliação do acesso a esses medicamentos de forma segura e adequada às especificidades da farmacoterapia infantil e, dessa forma, contribuindo com a minimização do aparecimento de resistência microbiana.

### **Agradecimentos**

Agradecemos a todos os colaboradores do Projeto BRISA e ao CNPq, FAPESP, FAPEMA e PRONEX, por seu apoio financeiro.

### **Referências**

1. Arulmoli SK, Sivachandiran SP. Prescribing patterns of antibiotics for children before admission to pediatrics ward in Jaffna teaching hospital. *Journal of Child Health*, 2009; 38:121 – 123.
2. Santos DB, Barreto ML, Coelho HL. Drug use and associated factors in children living in poor areas. *Rev Saude Publica* 2009; 3(5):768-778.
3. Clavenna A, Berti A, Gualandi L, Rossi E, De Rosa M, Bonati M. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. *Eur J Pediatr*, 2009, 168(2):173-180.
4. Du Y, Knopf H. Self-medication among children and adolescents in Germany: results of the National Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(4):599-608.
5. Stam J, Van SM, Grüber C, Mosca F, Arslanoglu S, Chirico G, Braegger CP, Riedler J, Boehm G, Sauer PJ. Multicenter Infection Prevention Study 1 (MIPS 1) Study Group. Antibiotic use in infants in the first year of life in five European countries. *Acta Paediatr* 2012; 10: 929 – 34.
6. Holstiege J, Garbe E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. *Eur J Pediatr* 2013; 172: 787-95.
7. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. *Pediatrics* 2009; 124(2):446-454.

8. Risnes KR, Belanger K, Murk W, Bracken MB. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: findings in a cohort of 1,401 US children. *Am J Epidemiol* 2011; 173(3): 310–8.
9. Abrantes PM, Magalhães SM, Acúrcio FA, Sakurai E. A qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da secretaria municipal de saúde de Belo Horizonte, MG. *Cien Saude Colet* 2008; 13(Supl.):711-20.
10. Del Fiol FS, Lopes LC, Toledo MI, Barberato-Filho S. Prescription patterns and antibiotic use in community-based infections. *Rev Soc Bras Med Trop* 2010; 43:68-72.
11. Monreal MTFD, Gomes LO, Cardoso TFM, Nunes CA, Silva ILS, Domingues EA. Avaliação dos indicadores de uso racional de medicamentos em prescrições de antimicrobianos em um Hospital Universitário do Brasil. *Lat. Am. J. Pharm* 2009; 28(3): 421-426.
12. Gonçalves ACS, Caixeta, CM, Reis AMM. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2009; 30(2): 49-54.
13. Braoios A, Pereira ACS, Bizerra AA, Policarpo OF, Soares NC, Barboza AS. Uso de Antimicrobianos pela população da cidade de Jataí (GO). *Cien Saude Colet* 2013; 18(10): 3055-3060.
14. Silveira TS, Carpes VAD, Zimmerman B, Krause LMK, Santos RCV, Costenaro R G S. Uso racional de antimicrobianos em pediatria na rede básica de saúde no município de Santa Maria, RS. *Ciências da Saúde* 2012; 13(2): 173-180.
15. Rocha MCP. Perfil de prescritores e prescrição de antimicrobianos nas infecções das vias aéreas superiores em Pediatria. *Rev Paul Pediatr* 2012; 30(4): 71-8.
16. Goossens H. Antibiotic consumption and link to resistance. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15(3): 12 – 15.
17. Gebeyehu, E, Laychiluh B, Muluken A. Inappropriate Use of Antibiotics and Its Associated Factors. *Plos One jornal pone* 2015; 17.
18. Silva AAM, Batista R FL, Simões VMF et al. Changes in perinatal health in two birth cohorts (1997/1998 and 2010) in São Luís, Maranhão State, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública* 2015; 31(7): 1437-1450.
19. Cruz MJB, Dourado LFN, Bodevan EC, Andrade RA, Santos DF. Medication use among children 0-14 years old: population baseline study. *J. Pediatr*, Rio de Janeiro, 2014; 90(6): 608-615.
20. Piovani D, Clavenna A, Bonati M. Drug use profile in outpatient children and adolescents in different Italian regions. *BMC Pediatr* 2013; 13:46.
21. Moraes CG, Mengue SS, Tavares NUL, Pizzol TSD. Utilização de medicamentos entre crianças de zero a seis anos: um estudo de base populacional no sul do Brasil. *Cien Saude Colet* 2013; 18:3585-93.
22. Oliveira EA, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros AJ. Medicine use from birth to age two years: the 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort study. *Rev Saude Publica* 2010; 44(4):591-600.

23. Furini AAC, Lima ALZ, Atique TSC. Análise de indicadores de prescrições em crianças de 0-12 anos em São José do Rio Preto. *Rev. Bras. Farm* 2009; 90(3): 175-179.
24. Chung A, Perera R, Brueggemann AB, Elamin AE, Harnden A, Mayon-White R, et al. Effect of antibiotic prescribing on antibiotic resistance in individual children in primary care: prospective cohort study. *BMJ* 2007; 335:429.
25. Ng SC1, Bernstein CN, Vatn MH, Lakatos PL, Loftus EV Jr, Tysk C, O'Morain C, Moun B, Colombel JF. Epidemiology and Natural History Task Force of the International Organization of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD). Geographical variability and environmental risk factors in inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62:630-49.
26. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Da excepcionalidade às linhas de cuidado: o Componente Especializado da Assistência Farmacêutica*. Brasília: MS; 2010.
27. Guttier MC, Silveira MPT, Luiza VL, Bertoldi AD. Percepção, conhecimento e uso de medicamentos genéricos no Sul do Brasil: o que mudou entre 2002 e 2012? *Cad. Saúde Pública* 2016; 32(7): e00070215.
28. Brasil. Portaria GM nº749 de 15 de abril de 2009. Dispõe sobre a expansão do Programa Farmácia Popular do Brasil – Aqui Tem Farmácia Popular. *Diário Oficial da União* 2009; 16 abr.
29. Brasil. Portaria nº184 de 3 de fevereiro de 2011. *Diário Oficial da União* 2011; 4 fev.
30. Carrasco-Garrido P, Jiménez-García R, Barrera HV, López AA, Miguel GA. Medication consumption in the Spanish pediatric population: related factors and time-trend 1993-2003. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 68(3):455-61.
31. Taverner D, Latte GJ. Withdrawn: Nasal decongestants for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD001953.
32. De Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H. Withdrawn: Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4):CD001267.
33. Susan M. Smith KS, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *The Cochrane Library* 2011; 8:CD001831
34. Chang AB, Peake J, McElrea MS. Anti-histamines for prolonged non-specific cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD005604.
35. Shaikh N, Wald ER, Pi M. Decongestants, antihistamines and nasal irrigation for acute sinusitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD007909.
36. Chai G, Governale L, McMahon A W, Trinidad J P, Staffa J, Murphy D. Trends of Outpatient Prescription Drug Utilization in US Children 2002-2010. *Pediatric* 2012; 130(1): 2011-2879.
37. Bricks LF. Uso judicioso de medicamentos em crianças. *J Pediatr* 2003; 79:S107-14.
38. Ferreira, TR, Lopes, LC. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. *J Pediatr* 2016; 92(1):81 – 87.

39. Leaf AA, Nutrition RSC. Vitamins for babies and young children. *Arch Dis Child* 2007; 92(2):160-164.
40. Matsumoto LTA, Sampaio GR, Bastos DHM. Suplementos vitamínicos e/ou minerais: regulamentação, consumo e implicações à saúde *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2015; 31(7):1371-1380.
41. Araki T, Holick MF, Afonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3603-8
42. Kara C, Gunindi F, Ustyol A, Aydin M. Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. *Pediatrics* 2014; 133:240-4.
43. Sturkenboom MC, Verhamme KM, Nicolosi A, Murray ML, Neubert A, Caudri D, Picelli G, Sen EF, Giaquinto C, Cantarutti L, Baiardi P, Felisi MG, Ceci A, Wong IC; TEDDY European Network of Excellence. Drug use in children: cohort study in three European countries. *BMJ* 2008; 337:2245.
44. Oliveira, K, Munaretto P. Uso racional de antibióticos: Responsabilidade de Prescritores, Usuários e Dispensadores. *Revista Contexto & Saúde* 2010; 9(18): 43-51.
45. Brasil. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 05 de maio de 2012. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. *Diário Oficial da União* 2012; 9 maio.
46. Ministério da Saúde (MS). Departamento de Atenção Básica. Secretaria de Atenção à Saúde. Caderno de Atenção Básica. Saúde da criança – Aleitamento Materno e alimentação complementar. Brasília: MS; 2015.
47. Civardi E, Garofoli F, Tzialla C, Paolillo P, Bollani L, Stronati M. Microorganisms in human milk: lights and shadows. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26:30-4.
48. Hunt K M, Foster J A, Forney L J, Schütte UM, Beck DL, Abdo Z, et al. Characterization of the diversity and temporal stability of bacterial communities in human milk. *PLoS One* 2011; 6.
49. Carvalho DC, Trevisol FS, Menegali BT, Treviso DJ. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. *Rev. paul. Pediatr* 2008; 26(3): 238-244.
50. Bertoldi AD, Barros AJD, Wagner A, Rooss-Degnan D, Hallal PC. A descriptive review of the methodologies used in household surveys on medicine utilization. *BMC Health Serv Res* 2008; 8:222.
51. Oliveira E A, Bertoldi AD, Domingues MR, Santos IS, Barros, AJD. Factors associated to medicine use among children from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). *Rev. Saúde Pública* 2012; 46(3): 487-496.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Portanto, o consumo elevado de medicamentos por crianças de 13 a 35 meses residentes em São Luís – MA encontrado neste estudo supera os resultados vistos na literatura, indicando que essa população está exposta a uma variedade de medicamentos, o que reforça a necessidade de adoção de medidas de promoção do uso racional para essa faixa etária, ao considerar a relação risco-benefício, uma vez que são limitadas as informações a cerca dos efeitos da farmacoterapia no organismo infantil. As consequências clínicas da utilização de medicamentos de forma irracional são preocupantes devido ao risco de eventos adversos e impactos negativos na saúde da criança.

A associação entre o uso de antimicrobianos e morbidade pós - nascimento, tempo de aleitamento materno entre 3 a 6 meses e percepção materna regular/ruim sobre a saúde da criança apontam a importância que esses medicamentos exercem no processo saúde-doença. Esse conhecimento se faz necessário, pois permite aos gestores a melhor compreensão desse processo e a consequente realização de ações direcionadas à assistência à saúde da criança, com ampliação do acesso a esses medicamentos de forma segura e adequada às especificidades da farmacoterapia infantil e, dessa forma, contribuindo com a minimização do aparecimento de resistência microbiana.

## REFERÊNCIAS

ABRANTES, P. M. A. Qualidade da prescrição de antimicrobianos em ambulatórios públicos da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte, MG. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.13, sup. p. 711-720, 2008.

ABRAMS, A. C.; Farmacoterapia clínica: princípios para prática de enfermagem, 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

ANVISA, 2016. Disponível em: [HTTP://http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.2](http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm#1.2). Acesso em jan 2016.

ANVISA. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 20, de 05 de maio de 2012. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição, isoladas ou em associação. Diário Oficial da União de 09 de maio de 2012.

ARAUJO, P. S. et al. Análise do perfil de utilização de medicamentos em uma unidade de saúde da família, Salvador, Bahia. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v.33, n.2, p.283-289, abril. 2012.

ARULMOLI, S. K., SIVACHANDIRAN, S. P. Prescribing patterns of antibiotics for children before admission to pediatrics ward in Jaffna teaching hospital. **Journal of Child Health**, Sri Lanka, v. 38, p. 121 – 123, 2009.

ARRAIS, P.S.P. Medicamentos: consumo e reações adversas – um estudo de base populacional. Fortaleza: Edições UFC; 2009.

AUTO, H.F.; CONSTANT, J.M. C.; CONSTANT, A.B.L. Antibióticos e quimioterápicos. 5 ed. Maceió: Edufal; 2008.

BARTELINK, I. H.; RADEMAKER, C. M. A.; SCHOBEN, A. F. A. M. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clin. Pharmacokinet**, Auckland, Nova Zelândia, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006. CASTRO, C.G.S.O., coord. Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2000. 90 p.

BORGES, Anna Paula de Sá. Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva. 2012. Tese de doutorado - Faculdade de Ciências Farmacêutica de Ribeirão Preto/USP, 2012.

BRAIOS, A. PEREIRA, A. C. S. BIZERRA, A. A. POLICARPO, O. F. SOARES, N. C. BARBOZA, A. S. Uso de Antimicrobianos pela população da cidade de Jataí (GO). **Revista Ciência & Saúde Coletiva**, v. 18, n. 10, p. 3055-3060, 2013.

BRASIL. CENSO DEMOGRÁFICO. [<http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/index.php?uf=21&dados=1>]. 2010

BRASIL. ATLAS OF HUMAN DEVELOPMENT, BRAZIL. [http://www.atlasbrasil.org.br/2013/perfil/sao-luis\_ma]. 2013.

BRITO, M. A.; CORDEIRO, B. C. Necessidade de novos antibióticos. **J Bras Patol Med Lab**, v. 48, n. 4, p. 247-249, 2011.

BUXTON, I.L.O. Farmacocinética e Farmacodinâmica: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. In: Goodman L.S.; Gilman A.G.; Brunton L.L. As bases farmacológicas da terapêutica. 11. ed. Porto Alegre: AMGH, 2010.

CARNEIRO, L. C.; CARVALHARES, T. T.; PESQUERO, M. A.; QUINTANA, R. C.; FEITOSA, S. B.; FILHO, J. E.; OLIVEIRA, M. A. C. Identificação de bactérias causadoras de infecção hospitalar e avaliação da tolerância a antibióticos. **News Lab**, v. 86, p. 106-114, 2008.

CARRASCO, G. P. et al. Medication consumption in the Spanish pediatric population: related factors and time-trend 1993-2003. **Br J Clin Pharmacol**, Italy, v. 68, n.3, p. 455-461, april. 2009.

CARVALHO, D. et al. Uso de medicamentos em crianças de zero a seis anos matriculadas em creches de Tubarão, Santa Catarina. **Rev. paul. Pediatr**, v.26, n.3, p. 238-244, junho, 2008.

CARVALHO, P. R. A. et al. Medicamentos de A a Z: Pediatria- Porto Alegre: Artmed, 2012.

CDC. A Joint Statement on Antibiotic Resistance. Centers For Disease Control And Prevention, CDC. 2012.

CLAVENNA, A. et al. Drug utilisation profile in the Italian paediatric population. **Eur J Pediatr**, Italy, v. 168, n.2, p.173-180, march 2009a.

CLAVENNA, A. et al. Determinants of the drug utilization profile in the paediatric population in Italy's Lombardy Region. **Br J Clin Pharmacol**, Italy, v. 67, n.5, p. 565-571, january. 2009b.

COSTELLOE, C. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v.340, c2096, 2010.

COSTA, K. S. et al. Utilização de medicamentos e fatores associados: um estudo de base populacional no Município de Campinas, São Paulo, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.27, n.4, p. 649-658, abr. 2011.

CRUZ, M. J. B. et al. Medication use among children 0-14 years old: population baseline study. **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, v.90, n.6, p. 608-615, march. 2014.

FDA. Antibiotics and Antibiotic Resistance. U.S Food and Drug Administration; 2012.

FERREIRA, T. R.; LOPES, L. C. Analysis of analgesic, antipyretic, and nonsteroidal anti-inflammatory drug use in pediatric prescriptions. **J Pediatr**, Rio J, v.92, n.1, p.81 – 87, 2016.

FIOL, F. S. D. et al. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 43, n.1, P.68-72, jan.fev. 2010.

FRANCIS, N.A. et al. Effect of using an interactive booklet about childhood respiratory tract infections in primary care consultations on reconsulting and antibiotic prescribing: a cluster randomised controlled trial. **BMJ**, v. 339, 2009.

FRANCO, J. M. P. L.; MENEZES, C. D. A.; CABRAL, F. R. F.; MENDES, R. C. Resistência bacteriana e o papel do farmacêutico frente ao uso irracional de antimicrobianos: **Revisão Integrativa**. v.3, n.2, dez. 2015.

GEBEYEHU, E., LAYCHILUH, B., MULUKEN, A. Inappropriate Use of Antibiotics and Its Associated Factors. **PLOS ONE** journal pone. September 17, 2015.

GONÇALVES, A. C. S. Análise da adequação das apresentações farmacêuticas de antimicrobianos sistêmicos para crianças e adolescentes: estudo em dois hospitais de ensino. 2006. 65 p. Monografia (Especialização em Vigilância e Controle da Infecção Hospitalar)– Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

GONÇALVES, A. C. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 49-54, 2009.

GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.G.; BRUNTON, L.L. As bases farmacológicas da terapêutica. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

GOOSSENS, H. Antibiotic consumption and link to resistance. **Clin Microbiol Infect**, v. 15, n. 3, p. 12 – 15, 2009.

HOLSTIEGE, J., GARBE, E. Systemic antibiotic use among children and adolescents in Germany: a population-based study. **Eur J Pediatr**, v.172, p. 787-95, 2013.

JAYKAR, N.A. et al. Changes in daily defined doses (DDD) of antibiotics after restricted use in medical inpatients. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.1, n.6, p. 220- 222, 2011.

JHONSON, T. N. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. **Toxicology**, Amsterdam, v. 192, p. 37 – 48, 2003.

KAR, S. S.; PRADHAN, H. S.; MOHANTA, G. P. Concept of essential medicines and rational use in public health. **Indian. J. Community Med.**, Sup.1, v.35, n. 1, p. 10-13, 2010.

KATZUNG. B. G. Farmacologia básica e clínica. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

KNOPF, H. & DU, Y. Self-medication among children and adolescents in Germany: results of Health Survey for Children and Adolescents (KiGGS). **Br J Clin Pharmacol**, v.68, n.4, p. 599–608, june. 2009.

KONISHI, E. H. Perfil do uso de antimicrobianos na área pediátrica. Centro Universitário Filadélfia. Londrina, 2012.

LAPORTE, J.R.; BAKSAAS, I.; LUNDE, P.K.M. General background. In: DUKES, M.N.G. (Ed). Drug Utilization Studies: methods and uses. Copenhagen: WHO Regional Publications/WHO Regional Office for Europe, 1993. (European series, n.45).

LEITE, S. N.; VIEIRA, M.; VEBER, A. P. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. **Ciênc. saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v.13, suppl., p. 793-802, abril. 2008.

LESSA, M. de A.; BOCHNER, R. Análise das internações hospitalares de crianças menores de um ano relacionadas à intoxicação e efeitos adversos de medicamentos no Brasil. **Revista Bras. Epidemiol**, v.11, n.4, p.660–674, 2008.

LOUREIRO, R. J. et al. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Rev. Port. Saúde Pública**, v.34, n.1, p.77–84, 2016.

LUO, X. et al. Role of pharmacoepidemiology in evaluating prescription drug safety in pediatrics. **Curr Med Res Opin**, v.23, n.11, p.2607-2615, 2007.

MARCOVITCH, H. Safer prescribing for children. **BMJ**, London, v. 331, p. 646-647, 2005.

MARTINS, G. S.; MANGIAVACCHI, B. M.; BORGES, F. V.; LIMA, N. B. Uso Indiscriminado de antibióticos pela população de São José Do Calçado (ES) e o perigo das superbactérias. **Acta Biomédica Brasiliensia**, v. 6, n.2, dezembro. 2015.

MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. (Eds.). Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

MORAES, C. G. et al. Utilização de medicamentos entre crianças de zero a seis anos: um estudo de base populacional no sul do Brasil. **Ciênc. saúde coletiva**, v.18, n.12, p. 3585-3593, 2013.

MONREAL, M. T. F. D. et al. Avaliação dos indicadores de uso racional de medicamentos em prescrições de antimicrobianos em um Hospital Universitário do Brasil. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 28, n. 3, p. 421-426, 2009.

MORO, M. L. et al. Why do paediatricians prescribe antibiotics? Results of an Italian regional project. **BMC Pediatrics**, v. 9, p. 69, 2009.

NICLASSEN, B.V. Changes in drug prescription over a decade in an Arctic child population. **Acta Paediatr**. v. 95, n.11, p.1456-1460, march.2006.

NICOLINI, P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência e Saúde Coletiva**, v.13, n.1, p.689-696, 2008.

NOVARETTI, M. C. Z.; AQUINO, S.; PISCOPO, M. R. Controle de Vendas de Antibióticos no Brasil: Análise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. **Revista Acadêmica São Marcos**, v.4, n.2, p. 25-39, jul. /Dez. 2014.

OLIVEIRA, E. A. et al. Factors associated to medicine use among children from the 2004 Pelotas Birth Cohort (Brazil). **Rev. Saúde Pública**, v.46, n.3, p. 487-496, agosto. 2012.

OLIVEIRA, E.A. et al. Medicine use from birth to age two years: the 2004 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. **Rev Saude Publica**, v.44, n.4, p.591-600, feb. 2010.

OLIVEIRA, F. B. M. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma reflexão no tratamento das infecções hospitalares. **Revista Interdisciplinar NOVAFAPI**, Teresina. v.4, n.4, p.72-77, Out-Nov-Dez. 2011.

PICHINI, S. et al. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in pediatrics. **Therapeutic Drug Monitoring**, v.31, n.3, p.283-318, jun. 2009.

RAMALHINHO, I.; CABRITA, J.; RIBEIRINHO, M.; VIEIRA I. Evolução do consumo de antibióticos em Portugal Continental (2000-2007). Lisboa: Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa; v. 14, 2010.

RAMANAN, L. Protecting a Valuable Natural Resource: Antibiotics. 2012

RANG et al. **Farmacologia**. 5ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

RANG, H. P.; DALE, M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. Rang & Dale Farmacologia. 7ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2011.

RILEY, E.H.; FUENTES, A. E.; JACKSON, R.A.; ESCOBAR, E.J.; BRAWARSKY, P.; SCHREIBER, M.; HAAS, J.S. Correlates of prescription drug use during pregnancy. **J Women's Health**. v.14,n.5, p. 401-409, 2005.

RISNES, K.R.; BELANGER, K.; MURK, W.; BRACKEN, M.B. Antibiotic exposure by 6 months and asthma and allergy at 6 years: Findings in a cohort of 1,401 US children. **Am J Epidemiol**, v. 173, n.3, p.310-8, 2011.

ROCHA, M. C. P. Perfil de prescritores e prescrição de antimicrobianos nas infecções das vias aéreas superiores em Pediatria. **Rev Paul Pediatr**, v.30. n.4, p.471-8. 2012.

ROSSIGNOLI, A.; CLAVENNA, A.; BONATI, M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: Analysis of surveys published during 2000-2005. **Eur J Clin Pharmacol**, v.63, n.17, p.1099-106, 2007.

SANTOS, L. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário. 2009. 75 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SANTOS, D. B.; BARRETO, M. L.; COELHO, H. L. L. Utilização de medicamentos e fatores associados entre crianças residentes em áreas pobres. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 768-78, 2009.

SANTOS, D. B. D. et al., Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizada. **R. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, São Paulo, v.2 n.1 p. 26-30, jan. abr. 2011.

SCARCELA, A. M. A.; MUNIZ, J. W. A.; CIRQUEIRA, J. Z. Investigação do uso indiscriminado de amoxicilina em crianças na faixa etária de 2 a 10 anos. **Cenarium Farmacêutico**, Brasília, ano 4, n. 4, p. 1-27, maio/nov. 2011.

SILVA, P. Farmacologia básica e clínica. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVA, A. A.M.; BATISTA, R.F.L.; SIMÕES; V.M.F, et al. Changes in perinatal health in two birth cohorts (1997/1998 and 2010) in São Luís, Maranhão State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 31, n. 7, p. 1437-1450, 2015.

SILVEIRA, T. S. Uso racional de antimicrobianos em pediatria na rede básica de saúde no município de Santa Maria, RS. **Ciências da Saúde**, Santa Maria, v. 13, n. 2, p. 173-180, 2012.

SIMÕES, A. P. Compreensão das prescrições pediátricas de antimicrobianos em Unidades de Saúde em um município do sul do Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v. 12, n.3, p. 478-89, 2009.

SOARES, F. S. Monitoramento de fármacos psicotrópicos em crianças e idosos universidade do extremo sul catarinense – Unesc. Curso De Pós-Graduação Especialização em Análises Clínicas. Criciúma, dezembro 2011.

STAM, J., VAN, S.M., GRÜBER, C., MOSCA, F., ARSLANOGLU, S., CHIRICO, G., BRAEGGER, C.P., RIEDLER, J., BOEHM, G., SAUER, P.J. Multicenter Infection Prevention Study 1 (MIPS 1) Study Group. Antibiotic use in infants in the first year of life in five European countries. **Acta Paediatr**, v.10, p. 929 – 34, 2012.

STURKEBOOM, M.C. et al. European Network of Excellence. Drug use in children: cohort study in three European countries. **BMJ**, p. 337-2245, september. 2008.

TAVARES, N.U.L; BERTOLDI, A.D.; BAISCH, A.L.M. Prescrição de antimicrobianos em unidades de saúde da família no Sul do Brasil. **Cad. Saúde Públ**, v.24, n.8, p. 1791-1800, 2008.

TEIXEIRA, R. A.; ROQUE, F.; FALCAO, A.; FIGUEIRAS, A.; HERDEIRO, M.T. Understanding physician antibiotic prescribing behaviour: A systematic review of qualitative studies. **Int J Antimicrob Agents**, v.41, p.203–12, 2013.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. Microbiologia. 10. ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

VERNACCHIO, L., KELLY, J.P., KAUFMAN, D.W., MITCHELL, A.A. Medication use among children <12 years of age in the United States: results from the Slone Survey. **Pediatrics**, v. 124, p. 446-54, 2009.

WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida? Brasília, v. 1, n. 4, Mar. 2004.

WECKX, L. Antibióticos do Uso ao abuso. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 78, n. 2, p. 2-2, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report on Infectious Diseases Overcoming antimicrobial resistance. Geneva : WHO, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. How to investigate the use of medicines by consumers. Geneva: WHO/University of Amsterdam, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Promoting safety of medicines for children. Geneva: WHO, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The World Medicines Situation 2011: Rational use of antibiotics. Geneva, Switzerland: WHO, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Model list of essential medicines for children. WHO: 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2015. Oslo: WHO, 2015.



## ANEXO B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



### UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**NOME DA PESQUISA:** FATORES ETIOLÓGICOS DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO E CONSEQUÊNCIAS DOS FATORES PERINATAIS NA SAÚDE DA CRIANÇA: COORTES DE NASCIMENTO EM DUAS CIDADES BRASILEIRAS.

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Prof. Dr. Antônio Augusto Moura da Silva

**TELEFONES PARA CONTATO:** (98) 3301-9681

**PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA:** FAPESP, CNPQ e FAPEMA.

#### OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) e estamos realizando uma pesquisa para entender o que faz os bebês nascerem antes do tempo (prematurados). Essa pesquisa está sendo realizada em Ribeirão Preto, estado de São Paulo, e em São Luís, estado do Maranhão. Para isso, precisamos de algumas informações tanto de bebês nascidos antes do tempo como de bebês nascidos no tempo normal, para comparação.

Convidamos você a participar desta pesquisa e pedimos que autorize a participação do seu bebê.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar e permitir que seu bebê participe da pesquisa, você deverá assinar este formulário.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você e seu bebê estão participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.

- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento

Esta pesquisa está sendo conduzida com mulheres que derem à luz nos hospitais das duas cidades, Ribeirão Preto e São Luís, para avaliar como o seu modo de vida e sua saúde durante a gravidez e as condições durante o parto influenciam as condições do nascimento.

## **O QUE DEVO FAZER PARA EU E MEU BEBÊ PARTICIPARMOS DESTA PESQUISA?**

Após o parto, quando você estiver se sentindo disposta, você responderá a um questionário sobre as condições do parto, além de perguntas sobre hábitos e condições de vida. Também coletaremos uma amostra da saliva do seu bebê para realizar exame para detecção de citomegalovírus com um cotonete que será colocado durante alguns segundos embaixo da língua da criança até esse ficar molhado. O exame informará se o seu bebê foi contaminado e desenvolveu proteção contra esse vírus. A infecção por esse vírus, na maior parte das vezes, não causa sintomas no bebê, mas em algumas situações pode afetar a audição.

## **QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?**

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas.

## **HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?**

Conhecer os fatores que podem favorecer o nascimento antes do tempo poderá ajudar você, em futuras gestações, ou outras pessoas que possam vir a ter risco de parto prematuro.

Também será possível detectar se seu bebê foi infectado pelo citomegalovírus na gestação e o acompanhamento ao longo da vida poderá detectar precocemente problemas relacionados com essa infecção. Outros problemas que forem eventualmente detectados ao nascimento serão encaminhados para tratamento.

Além disso, a sua participação vai nos ajudar a entender alguns problemas de saúde que poderão ser prevenidos no futuro. Quando este estudo acabar, os resultados serão discutidos com outros pesquisadores e divulgados para que muitas pessoas se beneficiem desse conhecimento.

## **E A CONFIDENCIALIDADE?**

Os registros referentes a você e ao bebê permanecerão confidenciais. Você e o bebê serão identificados por um código e suas informações pessoais não serão divulgadas sem sua expressa autorização. Além disso, no caso de publicação deste estudo, não serão utilizados seus nomes ou qualquer dado que os identifiquem.

As pessoas que podem examinar seus registros são: o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão e a equipe de pesquisadores e os monitores da pesquisa.

## **O QUE FAÇO EM CASO DE DÚVIDAS OU PROBLEMAS?**

Para solucionar dúvidas relativas a este estudo, entre em contato com: Dr. Antônio Augusto Moura da Silva ou Dr. Raimundo Antonio da Silva nos telefones (98) 3301-9681 ou no endereço Rua Barão de Itapary, 155 Centro – São Luís (MA).

Para obter informações sobre seus direitos e os direitos de seu bebê como objeto de pesquisa, entre em contato com o Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Maranhão pelo telefone 2109-1250 ou no Hospital Universitário (HUUFMA) Rua Barão de Itapary, 227 - 4º andar, Centro – São Luís (MA).

Se você entendeu a explicação e concorda voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo. Uma via ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Agradecemos muito a sua colaboração.

### PÁGINA DE ASSINATURAS

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Assinatura do voluntário: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome do Pesquisador: \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nome da Testemunha: \_\_\_\_\_

Assinatura da Testemunha: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**ANEXO C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – MÃE**  
**FORMULÁRIO NASCIMENTO – MÃE**



**QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - MÃE**

**BLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

**1A. Número de identificação:** \_\_\_\_\_

- 1ª casela: 1 Ribeirão Preto  
2 São Luís
- 2ª casela: 1 Pré-natal  
2 Nascimento  
3 1º ano
- 3ª casela: M. Avaliação no pré-natal  
A. Avaliação no nascimento RN 1  
B. Avaliação no nascimento RN 2  
C. Avaliação no nascimento RN 3  
D. Avaliação no nascimento RN 4
- 4ª e 5ª caselas: OM. Questionário da mãe  
OC. Questionário do RN  
SC. Saliva da criança  
CO. Cordão umbilical
- 6ª à 9ª. caselas: número sequencial para cada cidade

NUMERO

**2A. Cidade:**

1.  Ribeirão Preto  
2.  São Luís

CIDADE

**3A. Coorte**

1.  Iniciada no Pré-natal  
2.  Iniciada no Nascimento

COORTE

**4A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA):** \_\_/\_\_/\_\_\_\_

DATAENT

Entrevistador (a) : \_\_\_\_\_

**5A. Hospital de Nascimento:**

SÃO LUÍS	RIBEIRÃO PRETO
1. <input type="checkbox"/> HU Materno- Infantil	12. <input type="checkbox"/> Hospital das Clínicas
2. <input type="checkbox"/> Benedito Leite	13. <input type="checkbox"/> Hospital Ribeirânia
3. <input type="checkbox"/> Marly Sarney	14. <input type="checkbox"/> Hospital São Lucas
4. <input type="checkbox"/> Santa Casa	15. <input type="checkbox"/> Hospital Santa Lydia
5. <input type="checkbox"/> Maria do Amparo	16. <input type="checkbox"/> Hospital Santa Casa
6. <input type="checkbox"/> N Sra. da Penha	17. <input type="checkbox"/> Mater
7. <input type="checkbox"/> Clínica São Marcos	18. <input type="checkbox"/> H. Sinhá Junqueira
8. <input type="checkbox"/> Clínica Luiza Coelho	19. <input type="checkbox"/> Hospital São Paulo
9. <input type="checkbox"/> Hospital S Domingos	
10. <input type="checkbox"/> Hospital Aliança	
11. <input type="checkbox"/> Clínica São José	

HOSPITAL

**6A. Nome completo da mãe do RN (não abreviar):**

\_\_\_\_\_

NOMEMAE

**7A. Data de nascimento da mãe do RN (DD/MM/AAAA):**

\_\_/\_\_/\_\_\_\_

DNMAE

**8A. Idade da mãe do RN \_\_**

99.  Não sabe

IDADEMAE

9A. Qual a idade do pai do bebê? \_\_

99.  Não sabe

IDADEPAI

**BLOCO B – DADOS DE CONTATO**

1B. Qual o seu endereço completo? \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ Outro telefone: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

2B. Para facilitar futuros contatos, a sra. poderia nos fornecer o nome, relação de parentesco ou amizade, endereço e telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem a sra. tem contato frequente?

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco/Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco/Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

3B. A sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone do seu trabalho?

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

4B. Se a sra. pretende mudar de cidade, poderia nos informar o nome, endereço e o telefone de contato de algum parente ou alguém que more próximo à sua nova residência?

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_ celular: \_\_\_\_-\_\_\_\_-\_\_\_\_

**BLOCO C – DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS**

1C. A sra. sabe ler e escrever?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

LERMAE

2C. A sra. frequenta ou frequentou escola?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 6C**

9.  Não sabe

ESCOLMAE

3C. A sra. ainda estuda ?

1.  Sim  
 2.  Não  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

MAEESTUDA

4C. Qual foi o último curso que a sra frequentou ou frequenta?

1.  Alfabetização de jovens e adultos  
 2.  Ensino fundamental ou 1o grau  
 3.  Ensino médio ou 2o grau  
 4.  Superior graduação incompleto **Passa para a questão 6C**  
 5.  Superior graduação completo **Passa para a questão 6C**  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

CURSOMAE

5C. Até que série a sra. frequentou ou ainda frequenta?

1.  Primeira  
 2.  Segunda  
 3.  Terceira  
 4.  Quarta  
 5.  Quinta  
 6.  Sexta  
 7.  Sétima  
 8.  Oitava  
 88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

SERIEMAE

6C. Qual a cor da sua pele?

1.  branca  
 2.  preta/negra  
 3.  parda/mulata/cabocla/morena  
 4.  amarelo/oriental  
 5.  indígena  
 9.  não sabe

CORMAE

7C. Qual a situação conjugal atual da sra.?

1.  Casada  
 2.  União consensual (Mora junto)  
 3.  Solteira  
 4.  Separada/desquitada/divorciada  
 5.  Viúva  
 9.  Não sabe

SITCONMAE

9C. A sra. mora atualmente com o marido ou companheiro?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

MORACOMP

18C. A sra. exerce alguma atividade remunerada dentro ou fora de casa?

1.  Sim  
 2.  Não **Passa para a questão 26C**  
 9.  Não sabe

ATIVREM

**CASO NÃO TENHA ALGUMA ATIVIDADE REMUNERADA OU NÃO SAIBA, PASSE PARA A QUESTÃO 26C**

19C. Qual a sua ocupação ( o que faz atualmente no trabalho)?

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

OCUPMAE

36C. No mês passado quanto ganharam as pessoas da família que trabalham?

1ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_

2ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_

3ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_

4ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_

5ª pessoa R\$ \_\_\_\_\_

A família tem outra renda? \_\_\_\_\_

Renda total R\$ \_\_\_\_\_

99999.  Não sabe

REDAF

**BLOCO D – HÁBITOS DE VIDA**

**Agora vamos conversar um pouco sobre o consumo de bebida alcoólica.**

1D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 14D**

9.  Não sabe

CERVEJA

2D. Durante a gravidez, a sra. tomou cerveja nos três primeiros meses de gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 6D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

CERVEJA1T

6D. Durante a gravidez a sra tomou cerveja dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 10D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

CERVEJA2T

10D. Durante a gravidez a sra. tomou cerveja dos 7 meses ao final da gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 14D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

CERVEJA3T

14D. Durante a gravidez a sra tomou vinho?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 27D**

9.  Não sabe

VINHO

15D. Durante a gravidez a sra tomou vinho nos três primeiros meses de gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 19D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

VINHO1T

19D. Durante a gravidez a sra. tomou vinho dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 23D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

VINHO2T

23D. Durante a gravidez a sra. tomou vinho dos 7 meses ao final da gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 27D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

VINHO3T

27D. Durante a gravidez a sra. tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 40D**

9.  Não sabe

DEST

28D. Durante a gravidez a sra. Tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum nos primeiros meses de gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 32D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

DEST1T

32D. Durante a gravidez a sra tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum dos 4 aos 6 meses de gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 36D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

DEST2T

36D. Durante a gravidez a sra tomou algum outro tipo de bebida como uísque, vodka, gim, rum dos 7 meses ao final da gravidez?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 40D**

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

DEST3T

**Agora vamos conversar um pouco sobre o hábito de fumar.**

40D. A sra. tem ou teve o hábito de fumar cigarros?

1.  Sim

2.  Não **Passe para a questão 51D**

9.  Não sabe

HABITOFUMO

45D. A sra. fumou durante esta gravidez?

1.  Sim  
 2.  Não **Passe para questão 51D**  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

FUMOGRAV

46D. A sra. fumou do 1º ao 3º mês de gestação?

1.  Sim  
 2.  Não  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

FUMO1T

47D. A sra. fumou do 4º ao 6º mês de gestação?

1.  Sim  
 2.  Não  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

FUMO2T

48D. A sra. fumou do 7º mês de gestação até o final?

1.  Sim  
 2.  Não  
 8.  Não se aplica  
 9.  Não sabe

FUMO3T

#### **BLOCO G - MORBIDADES**

**Agora vamos conversar com a sra. sobre os problemas que teve durante a gravidez.**

1G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) fora da gestação diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

HIPERT

2G. A sra. teve hipertensão (pressão alta) na gestação atual?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

HIPERTGEST

3G. A sra. teve antes da gestação nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

DIABETES

4G. A sra. teve nível elevado de açúcar no sangue (diabetes) diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

DIABGEST

5G. A sra. teve herpes durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

HERPEGEST

6G. A sra. teve sarampo durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

SARAMPGEST

7G. A sra. teve catapora durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

CATAPGEST

8G. A sra. teve rubéola durante a gestação diagnosticado por médico, enfermeiro ou dentista?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

RUBGEST

9G. A sra. teve algum episódio de febre alta (temperatura acima de 38º) que durou mais de 24 horas durante esta gestação diagnosticada por médico, enfermeiro ou dentista?

1.  Sim

2.  Não **Passa para a questão 11G**

9.  Não sabe

FEBREGEST

10G. Caso sim, quantas vezes? \_\_

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

QTFEBRE

11G. A sra. teve anemia antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

ANEMIA

12G. A sra. teve anemia diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

ANEMIAGEST

13G. A sra. teve toxoplasmose antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

TOXO

14G. A sra. teve toxoplasmose diagnosticado por médico ou enfermeiro durante a gestação?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

TOXOGEST

15G. A sra. teve sífilis antes da gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

SIFILIS

16G. A sra. teve sífilis durante a gestação diagnosticado por médico ou enfermeiro?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

SIFILISGEST

17G. A sra. teve alguma infecção urinária/ durante a gestação atual diagnosticada por médico ou enfermeiro?

1.  Sim

2.  Não

9.  Não sabe

INFECURI

24G. A sra. teve ameaça de parto prematuro (antes do tempo) na gestação atual?

1.  Sim  
 2.  Não  
 9.  Não sabe

AMPT

25G. A sra. teve outra doença durante a gestação atual?

1.  Sim  
 2.  Não **Passe para a questão 27G**  
 9.  Não sabe

OUTRAD

26G. Qual doença? \_\_\_\_\_

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

DOENCAGEST

### **BLOCO I - CARACTERÍSTICAS DO PARTO E DO NASCIMENTO**

11. Qual foi o tipo de parto?

1.  Normal  
 2.  Cesárea **Passe para a questão 4I**  
 3.  Fórceps **Passe para a questão 4I**  
 4.  Vácuo extração **Passe para a questão 4I**  
 9.  Não sabe

TIPARTO

## ANEXO D – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – RECÉM-NASCIDO

## FORMULÁRIO NASCIMENTO



COORTE DE NASCIMENTO BRASILEIRA  
RIBEIRÃO PRETO E SÃO LUÍS

QUESTIONÁRIO DO NASCIMENTO - RNBLOCO A – DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

1A. Número de identificação: \_\_\_\_\_

1ª casela: 1 Ribeirão Preto

2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal

2 Nascimento

3 1º ano

3ª casela: M. Avaliação no pré-natal

A. Avaliação no nascimento RN 1

B. Avaliação no nascimento RN 2

C. Avaliação no nascimento RN 3

D. Avaliação no nascimento RN 4

4ª e 5ª caselas: QM. Questionário da mãe

QC. Questionário do RN

SC. Saliva da criança

CO. Cordão umbilical

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade

NUMERO

2A. Cidade:

1.  Ribeirão Preto

2.  São Luís

CIDADE

3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA):

\_\_/\_\_/\_\_\_\_

DATAENT

4A. Entrevistador (a) :

7A. Qual o sexo do recém-nascido?

1.  Masculino

2.  Feminino

9.  Não sabe

SEXO

11A. O RN apresentou algum problema de saúde?  
(perguntar para a mãe e anotar do prontuário)

1.  Sim

2.  Não Passe para a questão 17A

8.  Não se aplica

9.  Não sabe

PROBLEMA

Caso tenha apresentado problema, nos diga qual foi.

12A. Problema

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

PROB1

13A. Problema

88.  Não se aplica

99.  Não sabe

PROB2

## 14A. Problema

88.  Não se aplica99.  Não sabe

PROB3

## 15A. Problema

88.  Não se aplica99.  Não sabe

PROB4

## 16A. Problema

88.  Não se aplica99.  Não sabe

PROB5

17A. Após o nascimento, quando saiu da sala de parto, o RN foi para:

1.  Berço ao lado da mãe2.  Berçário3.  Cama da mãe4.  UTI Neonatal5.  Outro \_\_\_\_\_8.  Não se aplica9.  Não sabe

LOCALRN

**BLOCO B – DADOS DO PRONTUÁRIO**

5B. O RN apresentou algum defeito congênito (malformação)?

1.  Sim2.  Não Passe para a questão 7B9.  Não sabe

DEFCONG

6B. Qual foi o tipo de defeito apresentado pelo RN?

1.  Gastrosquise2.  Onfalocele3.  Defeitos do tubo neural - meningomielocele4.  Defeitos do tubo neural - encefalocele5.  Trato genito-urinário - unilateral5.  Trato genito-urinário - bilateral6.  Cardíaco. Qual? \_\_\_\_\_7.  Outro \_\_\_\_\_88.  Não se aplica99.  Não sabe

TIPODEFCONG

**ANTROPOMETRIA DO RN**

7B. Peso do RN: \_ . \_ \_ \_ g

9999.  Não avaliado

PESONASC

## ANEXO E – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – CRIANÇA

## FORMULÁRIO DE SEGUIMENTO – PRIMEIRO ANO DE ENTREVISTA



## QUESTIONÁRIO DO 1º ANO ENTREVISTA

**BLOCO A - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO**

**1A. Número de identificação:**

1ª casela: 1 Ribeirão Preto  
2 São Luís

2ª casela: 1 Pré-natal  
2 Nascimento

3ª casela: F. Avaliação da mãe no 1º ano  
A. Avaliação no 1º ano RN 1  
B. Avaliação no 1º ano RN 2  
C. Avaliação no 1º ano RN 3  
D. Avaliação no 1º ano RN 4

4ª e 5ª caselas: QG. Questionário geral da criança  
QM. Questionário de saúde da mulher  
QP. Questionário da psiquiatria  
SG. Sangue  
SR. Soro  
HM. Hemograma da criança  
TB. Teste de Bayley  
AO. Avaliação Odontológica  
ID. Identificação  
NT. Questionário nutricional

6ª à 9ª. caselas: número seqüencial para cada cidade (colocar o mesmo número seqüencial do nascimento)

**2A. Cidade:**

01.  Ribeirão Preto  
02.  São Luís

**3A. Data da Entrevista (DD/MM/AAAA):**

**Entrevistador (a):**

**4A. Nome completo da mãe (não abreviar):**

**5A. Nome completo da criança (não abreviar):**

**BLOCO B - DADOS DE CONTATO**

**1B. Qual o seu endereço completo?**

Telefone residencial:

Outro Telefone:

Celular:

**2B.** Para facilitar futuros contatos, a sra. poderia nos fornecer o nome, relação de parentesco ou amizade, endereço e telefone fixo ou celular de parentes ou pessoas próximas com quem a Sra. tem contato frequente?

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_\_ Outro telefone: \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_\_ Outro telefone: \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_

**3B.** A Sra. poderia nos fornecer o endereço e o telefone do seu trabalho?

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone comercial: \_\_\_\_\_ Telefone comercial: \_\_\_\_\_

**4B.** Se a Sra. pretende mudar de cidade, poderia nos informar o nome, endereço e o telefone de contato de algum parente ou alguém que more próximo à sua nova residência?

Nome da pessoa: \_\_\_\_\_

Parentesco Amizade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Telefone residencial: \_\_\_\_\_ Outro telefone: \_\_\_\_\_

Celular: \_\_\_\_\_

### **BLOCO C - IDENTIFICAÇÃO E ALIMENTAÇÃO DA CRIANÇA**

**1C.** Qual a cor de <CRIANÇA>?

01.  Branca  
 02.  Preta/negra  
 03.  Parda/mulata/cabocla/morena  
 04.  Amarelo/oriental  
 05.  Índigena  
 09.  Não sabe

**2C.** <CRIANÇA> vai à escolinha ou creche?

01.  Sim  
 02.  Não **Passa para a questão 4C**  
 09.  Não sabe **Passa para a questão 4C**

**3C.** Se sim, desde que idade <CRIANÇA> frequenta a escolinha ou creche? \_\_\_\_\_ meses

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

**4C.** A criança ONTEM recebeu leite do peito?

01.  Sim **Passe para a questão 6C**  
 02.  Não  
 09.  Não sabe

**5C.** Se NÃO, até que idade a criança mamou leite do peito?   meses   dias

88.  Não se aplica (nunca mamou)  
 99.  Não sabe

**6C.** Até que idade seu filho ficou em aleitamento materno exclusivo? (ler para a mãe: aleitamento materno exclusivo é só leite do peito, sem chá, água, outros leites, outras bebidas ou alimentos)

meses   dias

88.  Não se aplica  
 99.  Não sabe

#### BLOCO D -SAÚDE DA CRIANÇA

**Agora vou fazer algumas perguntas sobre como está a saúde da <CRIANÇA>**

**1D.** Em geral, a Sra. considera a saúde de <CRIANÇA>:

01.  Excelente  
 02.  Muito Boa  
 03.  Boa  
 04.  Regular  
 05.  Ruim  
 09.  Não sabe

**2D.** <CRIANÇA> teve tosse desde <dia da semana> da semana passada?

01.  Sim  
 02.  Não  
 09.  Não sabe

**3D.** <CRIANÇA> teve respiração difícil desde <dia da semana> da semana passada?

01.  Sim **Passe para a questão 8D**  
 02.  Não  
 09.  Não sabe

**4D.** Estava com cansaço ou falta de ar?

01.  Sim  
 02.  Não  
 08.  Não se aplica  
 09.  Não sabe

**5D.** Estava com o nariz entupido?

01.  Sim  
 02.  Não  
 08.  Não se aplica  
 09.  Não sabe

**6D.** Estava com ronqueira ou catarro?

01.  Sim  
 02.  Não  
 08.  Não se aplica  
 09.  Não sabe

**7D.** Teve febre?

01.  Sim  
 02.  Não  
 08.  Não se aplica  
 09.  Não sabe

**8D.** <CRIANÇA> teve diarreia desde <dia da semana> de duas semanas atrás?

01.  Sim **Passe para a questão 17D**  
 02.  Não  
 09.  Não sabe

**9D.** A Sra. deu para <CRIANÇA> algo para tratar a diarreia?

01.  Sim **Passe para a questão 17D**  
 02.  Não **Passe para a questão 17D**  
 08.  Não se aplica **Passe para a questão 17D**  
 09.  Não sabe





**64D.** Nos primeiros três meses de vida, <CRIANÇA> foi entubada por mais de 24 horas?

01.  Sim  
02.  Não  
09.  Não sabe
- 

**BLOCO E - GASTOS COM SAÚDE**

**1E.** <CRIANÇA> tem plano de saúde?

01.  Sim  
02.  Não **Passe para a questão 8E**  
09.  Não sabe
- 

**BLOCO F - DADOS SOCIOECONÔMICOS E DEMOGRÁFICOS**

**1F.** A família recebe bolsa família ou algum outro benefício de transferência de renda do governo?

01.  Sim  
02.  Não **Passe para a questão 3F**  
09.  Não sabe
- 

**3F.** Sua família é cadastrada no Programa de Saúde da Família (PSF)?

01.  Sim  
02.  Não **Passe para a questão 9F**  
09.  Não sabe
-

## ANEXO F – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HUUFMA.



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO  
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO  
COMITÊ ÉTICA EM PESQUISA



### PARECER CONSUBSTANCIADO

Parecer Nº 223/2009

Pesquisador (a) Responsável: Antônio Augusto Moura da Silva

Equipe executora: Antônio Augusto Moura da Silva, Marco Antonio Barbieri, Heloisa Bettiol, Fernando Lamy Filho, Liberata Campos Coimbra, Maria Teresa Seabra S.B. e Alves, Raimundo Antonio da Silva, Valdinar Sousa Ribeiro, Vania Maria de Farias Aragão, Wellington da Silva Mendes, Zeni Carvalho Lamy, Mari Ada Conceição Saraiva, Alcione Miranda dos Santos, Arlene de Jesus Mendes Caldas, Cecília Cláudia Costa Ribeiro, Silma Regina P. Martins, Flávia Raquel F. Nascimento, Marília da Glória Martins, Virginia P.L. Ferriani, Marisa Márcia M. Pinhata, Jacqueline P. Monteiro José S. Camelo Junior, Carlos Eduardo, Martinelli Júnior, Sonir Roberto R. Antonini e Aparecida Yulie Yamamoto

Tipo de Pesquisa: Projeto Temático

Registro do CEP: 350/08 Processo 4771/2008-30

Instituição onde será desenvolvido: Hospital Universitário, Maternidade Marly Sarney, Clínica São Marcos, Maternidade Benedito Leite, Maternidade Maria do Amparo, Santa Casa de Misericórdia do Maranhão, Maternidade Nazira Assub, Clínica São José e Clínica Luiza Coelho.

Grupo: III

Situação: **APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou na sessão do dia **20.03.08** o processo Nº. **4771/2008-30**, referente ao projeto de pesquisa: **"Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde de criança: coortes de nascimento em duas cidades brasileiras"**, tendo como pesquisadora responsável **Antônio Augusto Moura da Silva**, cujo objetivo geral é **"Investigar novos fatores na etiologia da prematuridade, utilizando-se abordagem integrada e colaborativa em duas cidades brasileiras numa coorte de conveniência, iniciada no pré-natal"**.

Tendo apresentado pendências na época de sua primeira avaliação, veio em tempo hábil supri-las adequada e satisfatoriamente de acordo com as exigências das Resoluções que regem esse Comitê. Assim, mediante a importância social e científica que o projeto apresenta a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à

---

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão  
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 2109-1250  
E-mail cep@huufma.br

## ANEXO G - NORMAS DA REVISTA

### Revista Ciência e Saúde Coletiva

#### INSTRUÇÕES PARA COLABORADORES

*Ciência & Saúde Coletiva* publica debates, análises e resultados de investigações sobre um tema específico considerado relevante para a saúde coletiva; e artigos de discussão e análise do estado da arte da área e das subáreas, mesmo que não versem sobre o assunto do tema central. A revista, de periodicidade mensal, tem como propósitos enfrentar os desafios, buscar a consolidação e promover uma permanente atualização das tendências de pensamento e das práticas na saúde coletiva, em diálogo com a agenda contemporânea da Ciência & Tecnologia.

#### Orientações para organização de números temáticos

A marca da Revista Ciência & Saúde Coletiva dentro da diversidade de Periódicos da área é o seu foco temático, segundo o propósito da ABRASCO de promover, aprofundar e socializar discussões acadêmicas e debates interpares sobre assuntos considerados importantes e relevantes, acompanhando o desenvolvimento histórico da saúde pública do país.

Os números temáticos entram na pauta em quatro modalidades de demanda:

- Por Termo de Referência enviado por professores/pesquisadores da área de saúde coletiva (espontaneamente ou sugerido pelos editores-chefes) quando consideram relevante o aprofundamento de determinado assunto.
- Por Termo de Referência enviado por coordenadores de pesquisa inédita e abrangente, relevante para a área, sobre resultados apresentados em forma de artigos, dentro dos moldes já descritos. Nessas duas primeiras modalidades, o Termo de Referência é avaliado em seu mérito científico e relevância pelos Editores Associados da Revista.
- Por Chamada Pública anunciada na página da Revista, e sob a coordenação de Editores Convidados. Nesse caso, os Editores Convidados acumulam a tarefa de selecionar os artigos conforme o escopo, para serem julgados em seu mérito por pareceristas.
- Por Organização Interna dos próprios Editores-chefes, reunindo sob um título pertinente, artigos de livre demanda, dentro dos critérios já descritos.

O Termo de Referência deve conter: (1) título (ainda que provisório) da proposta do número temático; (2) nome (ou os nomes) do Editor Convidado; (3) justificativa resumida em um ou dois parágrafos sobre a proposta do ponto de vista dos objetivos, contexto, significado e relevância para a Saúde Coletiva; (4) listagem dos dez artigos propostos já com nomes dos autores convidados; (5) proposta de texto de opinião ou de entrevista com alguém que tenha relevância na discussão do assunto; (6) proposta de uma ou duas resenhas de livros que tratem do tema.

Por decisão editorial o máximo de artigos assinados por um mesmo autor num número temático não deve ultrapassar três, seja como primeiro autor ou não.

Sugere-se enfaticamente aos organizadores que apresentem contribuições de autores de variadas instituições nacionais e de colaboradores estrangeiros. Como para qualquer outra modalidade de apresentação, nesses números se aceita colaboração em espanhol, inglês e francês.

#### Recomendações para a submissão de artigos

Recomenda-se que os artigos submetidos não tratem apenas de questões de interesse local, ou se situe apenas no plano descritivo. As discussões devem apresentar uma análise ampliada que situe a especificidade dos achados de pesquisa ou revisão no cenário da literatura nacional e internacional acerca do assunto, deixando claro o caráter inédito da contribuição que o artigo traz.

A revista *C&SC* adota as “Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas”, da Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas, cuja versão para o português encontra-se publicada na *Rev Port Clin Geral* 1997; 14:159-174. O documento está disponível em vários sítios na World Wide Web, como por exemplo, [www.icmje.org](http://www.icmje.org) ou [www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf](http://www.apmcg.pt/document/71479/450062.pdf). Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta.

### Seções da publicação

**Editorial:** de responsabilidade dos editores chefes ou dos editores convidados, deve ter no máximo 4.000 caracteres com espaço.

**Artigos Temáticos:** devem trazer resultados de pesquisas de natureza empírica, experimental, conceitual e de revisões sobre o assunto em pauta. Os textos de pesquisa não deverão ultrapassar os 40.000 caracteres.

**Artigos de Temas Livres:** devem ser de interesse para a saúde coletiva por livre apresentação dos autores através da página da revista. Devem ter as mesmas características dos artigos temáticos: máximo de 40.000 caracteres com espaço, resultarem de pesquisa e apresentarem análises e avaliações de tendências teórico-metodológicas e conceituais da área.

**Artigos de Revisão:** Devem ser textos baseados exclusivamente em fontes secundárias, submetidas a métodos de análises já teoricamente consagrados, temáticos ou de livre demanda, podendo alcançar até o máximo de 45.000 caracteres com espaço.

**Opinião:** texto que expresse posição qualificada de um ou vários autores ou entrevistas realizadas com especialistas no assunto em debate na revista; deve ter, no máximo, 20.000 caracteres com espaço.

**Resenhas:** análise crítica de livros relacionados ao campo temático da saúde coletiva, publicados nos últimos dois anos, cujo texto não deve ultrapassar 10.000 caracteres com espaço. Os autores da resenha devem incluir no início do texto a referência completa do livro. As referências citadas ao longo do texto devem seguir as mesmas regras dos artigos. No momento da submissão da resenha os autores devem inserir em anexo no sistema uma reprodução, em alta definição da capa do livro em formato jpeg.

**Cartas:** com apreciações e sugestões a respeito do que é publicado em números anteriores da revista (máximo de 4.000 caracteres com espaço).

Observação: O limite máximo de caracteres leva em conta os espaços e inclui texto e bibliografia. O resumo/abstract e as ilustrações (figuras e quadros) são considerados à parte.

### Apresentação de manuscritos

1. Os originais podem ser escritos em português, espanhol, francês e inglês. Os textos em português e espanhol devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em inglês. Os textos em francês e inglês devem ter título, resumo e palavras-chave na língua original e em português. Não serão aceitas notas de pé-de-página ou no final dos artigos.

2. Os textos têm de ser digitados em espaço duplo, na fonte Times New Roman, no corpo 12, margens de 2,5 cm, formato Word e encaminhados apenas pelo endereço eletrônico (<http://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>) segundo as orientações do site.

3. Os artigos publicados serão de propriedade da revista *C&SC*, ficando proibida a reprodução total ou parcial em qualquer meio de divulgação, impressa ou eletrônica, sem a prévia autorização dos editores-chefes da Revista. A publicação secundária deve indicar a fonte da publicação original.

4. Os artigos submetidos à *C&SC* não podem ser propostos simultaneamente para outros periódicos.

5. As questões éticas referentes às publicações de pesquisa com seres humanos são de inteira responsabilidade dos autores e devem estar em conformidade com os princípios contidos na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (1964, reformulada em 1975, 1983, 1989, 1989, 1996 e 2000).

6. Os artigos devem ser encaminhados com as autorizações para reproduzir material publicado anteriormente, para usar ilustrações que possam identificar pessoas e para transferir direitos de autor e outros documentos.

7. Os conceitos e opiniões expressos nos artigos, bem como a exatidão e a procedência das citações são de exclusiva responsabilidade dos autores.

8. Os textos são em geral (mas não necessariamente) divididos em seções com os títulos Introdução, Métodos, Resultados e Discussão, às vezes, sendo necessária a inclusão de subtítulos em algumas seções. Os títulos e subtítulos das seções não devem estar organizados com numeração progressiva, mas com recursos gráficos (caixa alta, recuo na margem etc.).

9. O título deve ter 120 caracteres com espaço e o resumo/abstract, com no máximo 1.400 caracteres com espaço (incluindo palavras-chave/key words), deve explicitar o objeto, os objetivos, a metodologia, a abordagem teórica e os resultados do estudo ou investigação. Logo abaixo do resumo os autores devem indicar até no máximo, cinco (5) palavras-chave. palavras-chave/key-words. Chamamos a atenção para a importância da clareza e objetividade na redação do resumo, que certamente contribuirá no interesse do leitor pelo artigo, e das palavras-chave, que auxiliarão a indexação múltipla do artigo. As palavras-chaves na língua original e em inglês devem constar no DeCS/MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/e> <http://decs.bvs.br/>).

### **Autoria**

1. As pessoas designadas como autores devem ter participado na elaboração dos artigos de modo que possam assumir publicamente a responsabilidade pelo seu conteúdo. A qualificação como autor deve pressupor: a) a concepção e o delineamento ou a análise e interpretação dos dados, b) redação do artigo ou a sua revisão crítica, e c) aprovação da versão a ser publicada. As contribuições individuais de cada autor devem ser indicadas no final do texto, apenas pelas iniciais (ex. LMF trabalhou na concepção e na redação final e CMG, na pesquisa e na metodologia).

2. O limite de autores no início do artigo deve ser no máximo de oito. Os demais autores serão incluídos no final do artigo.

### **Nomenclaturas**

1. Devem ser observadas rigidamente as regras de nomenclatura biológica, assim como abreviaturas e convenções adotadas em disciplinas especializadas.

2. Devem ser evitadas abreviaturas no título e no resumo.

3. A designação completa à qual se refere uma abreviatura deve preceder a primeira ocorrência desta no texto, a menos que se trate de uma unidade de medida padrão.

### **Ilustrações**

1. O material ilustrativo da revista *C&SC* compreende tabela (elementos demonstrativos como números, medidas, percentagens, etc.), quadro (elementos demonstrativos com informações textuais), gráficos (demonstração esquemática de um fato e suas variações), figura (demonstração esquemática de informações por meio de mapas, diagramas, fluxogramas, como também por meio de desenhos ou fotografias). Vale lembrar que a revista é impressa em apenas uma cor, o preto, e caso o material ilustrativo seja colorido, será convertido para tons de cinza.

2. O número de material ilustrativo deve ser de, no máximo, cinco por artigo, salvo exceções referentes a artigos de sistematização de áreas específicas do campo temático. Nesse caso os autores devem negociar com os editores-chefes.

3. Todo o material ilustrativo deve ser numerado consecutivamente em algarismos arábicos, com suas respectivas legendas e fontes, e a cada um deve ser atribuído um breve título. Todas as ilustrações devem ser citadas no texto.

4. As tabelas e os quadros devem ser confeccionados no mesmo programa utilizado na confecção do artigo (Word).

5. Os gráficos devem estar no programa Excel, e os dados numéricos devem ser enviados, em separado no programa Word ou em outra planilha como texto, para facilitar o recurso de copiar e colar. Os gráficos gerados em programa de imagem (Corel Draw ou Photoshop) devem ser enviados em arquivo aberto com uma cópia em pdf.

6. Os arquivos das figuras (mapa, por ex.) devem ser salvos no (ou exportados para o) formato Ilustrator ou Corel Draw com uma cópia em pdf. Estes formatos conservam a informação vetorial, ou seja, conservam as linhas de desenho dos mapas. Se for impossível salvar nesses formatos; os arquivos podem ser enviados nos formatos TIFF ou BMP, que são formatos de imagem e não conservam sua informação vetorial, o que prejudica a qualidade do resultado. Se usar o formato TIFF ou BMP, salvar na maior resolução (300 ou mais DPI) e maior tamanho (lado maior = 18cm). O mesmo se aplica para o material que estiver em fotografia. Caso não seja possível enviar as ilustrações no meio digital, o material original deve ser mandado em boas condições para reprodução.

#### **Agradecimentos**

1. Quando existirem, devem ser colocados antes das referências bibliográficas.

2. Os autores são responsáveis pela obtenção de autorização escrita das pessoas nomeadas nos agradecimentos, dado que os leitores podem inferir que tais pessoas subscrevem os dados e as conclusões.

3. O agradecimento ao apoio técnico deve estar em parágrafo diferente dos outros tipos de contribuição.

#### **Referências**

1. As referências devem ser numeradas de forma consecutiva de acordo com a ordem em que forem sendo citadas no texto. No caso de as referências serem de mais de dois autores, no corpo do texto deve ser citado apenas o nome do primeiro autor seguido da expressão *et al.*

2. Devem ser identificadas por números arábicos sobrescritos, conforme exemplos abaixo:

ex. 1: "Outro indicador analisado foi o de maturidade do PSF"<sup>11</sup> ...

ex. 2: "Como alerta Maria Adélia de Souza<sup>4</sup>, a cidade..."

As referências citadas somente nos quadros e figuras devem ser numeradas a partir do número da última referência citada no texto.

3. As referências citadas devem ser listadas ao final do artigo, em ordem numérica, seguindo as normas gerais dos *Requisitos uniformes para manuscritos apresentados a periódicos biomédicos* ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)).

4. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/>).

5. O nome de pessoa, cidades e países devem ser citados na língua original da publicação.

Exemplos de como citar referências

#### **Artigos em periódicos**

1. Artigo padrão (incluir todos os autores)

Pelegrini MLM, Castro JD, Drachler ML. Equidade na alocação de recursos para a saúde: a experiência no Rio Grande do Sul, Brasil. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):275-286.

Maximiano AA, Fernandes RO, Nunes FP, Assis MP, Matos RV, Barbosa CGS, Oliveira-Filho EC. Utilização de drogas veterinárias, agrotóxicos e afins em ambientes hídricos: demandas, regulamentação e considerações sobre riscos à saúde humana e ambiental. *Cien Saude Colet* 2005; 10(2):483-491.

2. Instituição como autor

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164(5):282-284

3. Sem indicação de autoria

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Número com suplemento

Duarte MFS. Maturação física: uma revisão de literatura, com especial atenção à criança brasileira. *Cad Saude Publica* 1993; 9(Supl. 1):71-84.

5. Indicação do tipo de texto, se necessário

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
Núcleo Integrado de Bibliotecas/UFMA

FRANÇA FURTADO, DANIELLE.

USO DE MEDICAMENTOS E FATORES ASSOCIADOS À UTILIZAÇÃO  
DE ANTIMICROBIANOS EM CRIANÇAS DE 13 A 35 MESES DA COORTE  
BRISA / DANIELLE FRANÇA FURTADO. - 2017.

103 p.

Orientador(a): DRA MARIA TERESA SEABRA SOARES DE BRITTO  
E ALVES.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em  
Saúde Coletiva/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, SÃO  
LUIS, 2017.

1. ANTIMICROBIANOS. 2. CRIANÇAS. 3.  
FARMACOEPIDEMIOLOGIA. 4. USO DE MEDICAMENTOS. I. SEABRA  
SOARES DE BRITTO E ALVES, DRA MARIA TERESA. II. Título.