

Análise da confiabilidade de fórmulas para o cálculo de dose de antibacterianos em odontopediatria

Analysis of the reliability of formulas for calculating antibacterial doses in pediatric dentistry

Adriane Romeiro Bispo*

Andressa Lissandra Bispo Melo**

Renata Lamenha***

Daniela Maria Carvalho Pugliesi****

Valdeci Elias dos Santos Júnior*****

Resumo

Objetivo: avaliar a confiabilidade de fórmulas para o cálculo da dose dos principais antibacterianos em crianças de diferentes idades e pesos, tendo como padrão-ouro as dosagens fornecidas em bulas. Sujeitos e método: 45 crianças, com idades de 3, 6 e 9 anos, constituíram três grupos independentes. Os dados antropométricos foram obtidos por meio da análise de prontuários da Clínica de Odontologia Infantil da Faculdade Integrada de Pernambuco. As dosagens foram calculadas através das fórmulas estabelecidas a partir de parâmetros de peso, idade e superfície corporal. Os antibacterianos selecionados para a análise foram: Amoxicilina, Amoxicilina com clavulonato de potássio, Clindamicina, Claritromicina, Eritromicina e Azitromicina. Os dados foram submetidos ao teste paramétrico de análise de variância. Para verificar se houve diferença entre as dosagens estabelecidas por fórmulas e a dose estabelecida pela bula (padrão-ouro), foi aplicado o teste *post-hoc* de Tukey. Os testes estatísticos foram realizados com uma margem de erro de 5%. Resultados: nenhuma fórmula foi válida para todos os antibacterianos quando se comparou com a dose padrão estabelecida em bula. Os resultados apresentaram maiores variabilidades no grupo de crianças com menor idade, podendo ser considerado um risco clínico. Conclusão: as dosagens pediátricas dos antibacterianos obtidas por meio de fórmulas não são confiáveis para os grupos etários analisados e, portanto, não devem ser utilizadas para fins de prescrição medicamentosa.

Palavras-chave: Antibacterianos. Criança. Farmacologia. Odontopediatria. Prescrição de medicamentos.

<http://dx.doi.org/10.5335/rfo.v24i1.8730>

* Cirurgião-dentista pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas.

** Cirurgião-dentista pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas.

*** Graduanda em Odontologia pela Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas.

**** Mestre e Doutora em Odontologia. Professora Adjunta da disciplina de Odontologia Infantil da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas.

***** Mestre e Doutor em Odontologia. Professor Adjunto da disciplina de Odontologia Infantil da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Alagoas.

Introdução

A ansiedade pela cura e o desconhecimento dos riscos do uso inadequado de medicamentos podem resultar em consequências drásticas, em especial para a população infantil, que possui a maior frequência de utilização dos fármacos sem uma correta prescrição¹. Em contraste a isso, é nesse mesmo grupo populacional que a seleção do antibacteriano, as doses e a escolha dos métodos de administração devem ser mais criteriosas, pois, devido ao seu menor volume corporal, os efeitos adversos são potencialmente mais severos². O aspecto mais importante para a seleção de uma droga e o estabelecimento da dosagem pediátrica adequada é o reconhecimento de que o paciente infantil não é um adulto em miniatura, de modo que o processo de crescimento e desenvolvimento deve ser levado em consideração para a obtenção de uma dosagem individualizada³.

A precisão da dosagem é uma condição primordial para que se reduza a possibilidade de qualquer efeito colateral ou o risco de resistência microbiana⁴. Além da dosagem preconizada pelos fabricantes dos medicamentos, rotas alternativas para se calcular a dose ideal são recomendadas na literatura, tais como as fórmulas baseadas no peso, na idade ou superfície corpórea da criança⁵. Contudo, tais métodos muitas vezes diferem da dosagem padrão indicada pela bula do medicamento. Ademais, a variabilidade de atuação e a toxicidade dos diferentes grupos fármacos também demandam uma reflexão quanto ao uso generalizado de parâmetros tão simplórios para a obtenção de doses⁶.

Dessa forma, este trabalho teve por objetivo avaliar a confiabilidade de fórmulas para o cálculo da dose dos principais antibacterianos em crianças de diferentes idades e pesos, tendo como padrão-ouro as dosagens fornecidas em bulas.

Sujeitos e método

Trata-se de um estudo transversal, baseado em dados secundários, por meio da análise de prontuários da Clínica de Odontologia Infantil da Faculdade Integrada de Pernambuco. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade Integrada de Pernambuco (Protocolo nº 23070966/2017) e segue as diretrizes estabelecidas pela Declaração de Helsink.

Os sujeitos da pesquisa foram 45 crianças com idades de 3, 6 e 9 anos, constituindo três grupos independentes (G1: 15 crianças com 3 anos de idade; G2: 15 crianças com 6 anos de idade; e G3: 15 crianças com 9 anos de idade). Os parâmetros antropométricos relativos a peso, altura e superfície corporal foram obtidos para fins de cálculos de dose.

Para tanto, foram considerados os antibacterianos mais utilizados na Clínica Odontopediátrica (Amoxicilina, Amoxicilina com clavulonato de potássio, Azitromicina, Claritromicina, Eritromicina e Clindamicina). As doses padrões de manutenção e de ataque para crianças e adultos estão descritas no Quadro 1. Essas doses, consideradas padrão-ouro, foram extraídas de bulários eletrônicos regulamentados e publicados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária⁷.

Quadro 1 – Antibacteriano de uso odontopediátrico e suas respectivas doses para crianças e adultos

Fármacos	Doses padrão para crianças		Doses para adulto	
	Dose de manutenção	Dose de ataque	Dose de manutenção	Dose de ataque
Amoxicilina	20 mg/kg (de 8/8 horas)	40 mg/kg (1 hora antes do procedimento)	500 mg (de 8/8 horas)	1.000 mg (1 hora antes do procedimento)
Amoxicilina e ácido clavulânico	25 mg/kg (de 8/8 horas)	50 mg/kg (1 hora antes do procedimento)	625 mg (de 8/8 horas)	1.250 mg (1 hora antes do procedimento)
Azitromicina	10 mg/kg (de 24/24 horas)	20 mg/kg (1 hora antes do procedimento)	500 mg/dia (de 24/24 horas)	1.000 mg (1 hora antes do procedimento)
Claritromicina	7,5 mg/kg (de 24/24 horas)	15 mg/kg (1 hora antes do procedimento)	500 mg (de 24/24 horas)	1.000 mg (1 hora antes do procedimento)
Eritromicina	10 mg/kg (de 6/6 horas)	20 mg/kg (1 hora antes do procedimento)	500 mg (de 6/6 horas)	1.000 mg (1 hora antes do procedimento)
Clindamicina	10 mg/kg (de 6/6 horas)	20 mg/kg (1 hora antes do procedimento)	600 mg (de 6/6 horas)	1.200 mg (1 hora antes do procedimento)

Fonte: autores.

O cálculo das dosagens foi realizado para cada criança pela utilização das fórmulas mencionadas no Quadro 2. As doses pediátricas obti-

das por tais fórmulas foram comparadas às doses padrões para efeito de determinação de confiabilidade dessas rotas de cálculo (fórmulas).

Quadro 2 – Fórmulas e parâmetros para o cálculo da dosagem antibiótica

Parâmetros	Fórmulas	
Idade	Young	$\frac{1}{1 + 12} \times DA$
Peso corpóreo	Clark	$\frac{P}{70} \times DA$
Superfície corpórea	Shirley & Barka	$\frac{SCP}{SCA} \times DA$ $SC = \sqrt{\text{peso (cm)} \times \text{altura (kg)} / 3600}$

Legenda: DA – dose adulta; DP – dose pediátrica; P – peso (Kg); SCA – superfície corporal adulto (m²); SCP – superfície corporal pediátrica.

Fonte: autores.

Os dados foram analisados quanto à diferença estatisticamente significativa entre as dosagens obtidas pela utilização das fórmulas e a dosagem padrão-ouro (em mg/kg) de cada fármaco analisado para cada grupo etário de crianças (3, 6 e 9 anos). A distribuição normal de dados quantitativos foi verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram submetidos ao teste paramétrico de análise de variância (ANOVA). Para verificar se houve diferença entre as dosagens estabelecidas por fórmulas e a dose estabelecida pela bula (padrão-ouro), foi aplicado o teste *post-hoc* de Tukey. Os testes estatísticos foram realizados com uma margem de erro de 5%.

Resultados

Os resultados da análise do grupo G1, para os antibacterianos Amoxicilina, Clindamicina, Amoxicilina com clavulonato de potássio, Eritromicina e Azitromicina, revelaram que houve diferença estatisticamente significativa entre as fórmulas de cálculo de dose (Clark, Young e Shirley & Barka) e a dose padrão-ouro ($p < 0,05$). Apenas o antibacteriano Claritromicina, no grupo G1, não apresentou diferença estatisticamente significativa quando a dosagem padrão foi comparada à fórmula de Clark ($p > 0,05$) (Figura 1).

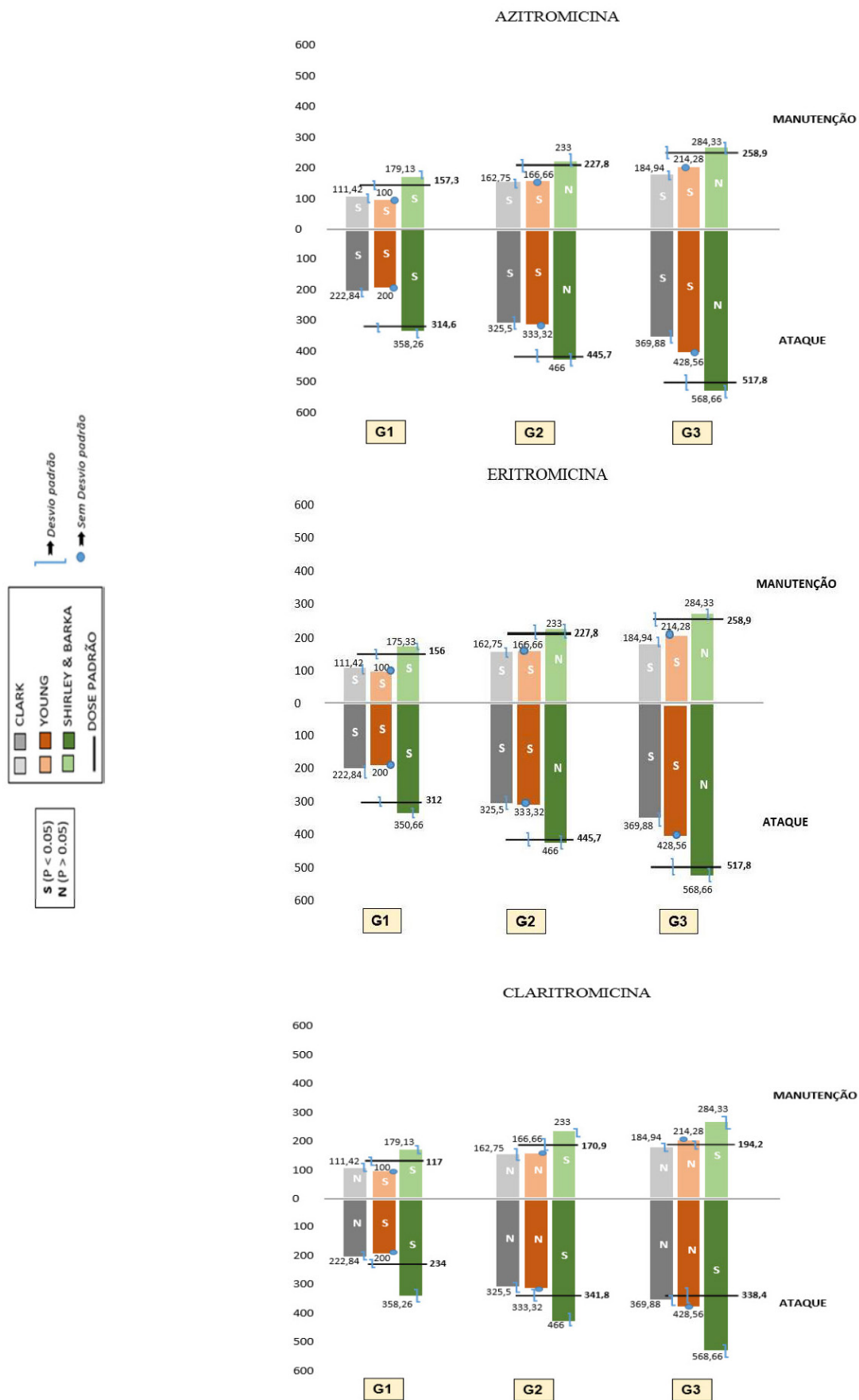


Figura 1 – Análise da confiabilidade das doses pediátricas obtidas por meio de fórmulas em comparação com a dose padrão-ouro para a Azitromicina, Claritromicina e Eritromicina (macrolídeos) nos três grupos avaliados

Fonte: autores.

De acordo com a análise dos resultados do grupo G2 (Figura 2), para os antibacterianos Amoxicilina e Amoxicilina com clavulonato de potássio,

foi possível constatar que houve diferença estatisticamente significativa entre quaisquer fórmulas de cálculo e a da dose padrão-ouro ($p < 0,05$).

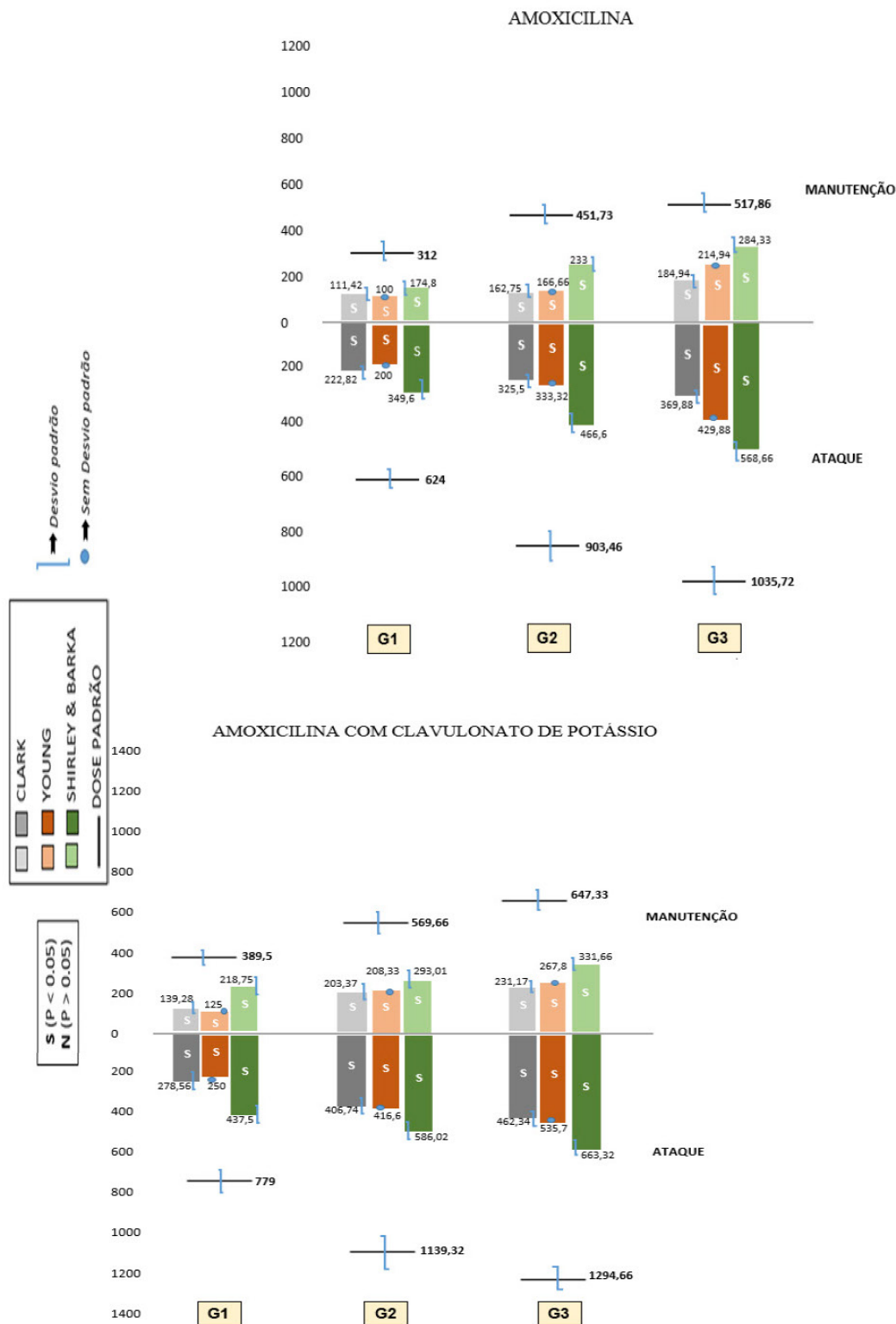


Figura 2 – Análise da confiabilidade das doses pediátricas obtidas por meio de fórmulas em comparação com a dose padrão-ouro para Amoxicilina e Amoxicilina associada a clavulonato de potássio (penicilinas) nos três grupos avaliados

Fonte: autores.

Para a Clindamicina, foi verificado que não houve diferença estatisticamente significativa quando comparadas as doses padrão à dosagem obtida pela fórmula de Young ($p > 0,05$) (Figura 3). Os antibacterianos Eritromicina e Azitromicina não apresentaram diferença estatisticamente significativa para os cálculos das fórmulas de Shirley, quando comparadas à dose padrão-ouro (p > 0,05). Já em relação à Claritromicina, foi verificado que houve diferença estatisticamente significativa apenas para os cálculos obtidos pela fórmula de Shirley & Barka quando comparados à dosagem padrão ($p < 0,05$) (Figura 1).

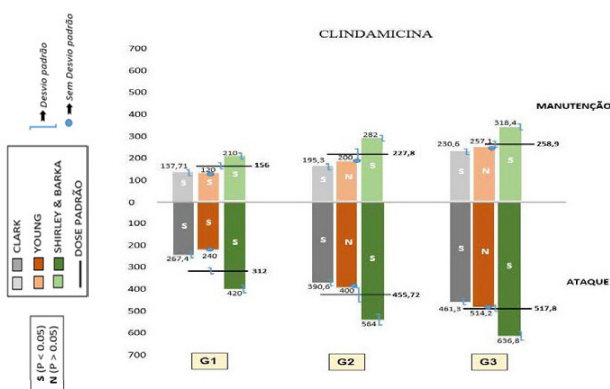


Figura 3 – Análise da confiabilidade das doses pediátricas obtidas por meio de fórmulas em comparação com a dose padrão-ouro para Claritromicina (lincomosamina) nos três grupos avaliados

Fonte: autores.

No grupo G3, os antibacterianos Amoxicilina e Amoxicilina com clavulonato de potássio apresentaram diferenças estatísticas significantes em relação a todos os métodos de cálculo ($p < 0,05$) (Figura 2). O antibacteriano Clindamicina, nesse grupo, não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparadas a dosagem padrão e a dosagem obtida pela fórmula de Young ($p > 0,05$) (Figura 3). Os resultados da análise dos antibacterianos Eritromicina e Azitromicina não apresentaram diferenças estatisticamente significantes para os cálculos com a fórmula de Shirley & Barka, quando comparadas à dose padrão-ouro ($p > 0,05$). Foi verificado também que, para a Claritromicina, no grupo G3, não houve diferença estatisticamente significativa para os cálculos por meio das fórmulas de Clark e Young quando comparados à dosagem padrão ($p > 0,05$) (Figura 1).

Discussão

Os antibacterianos correspondem à porcentagem considerável de todas as prescrições ambulatoriais dos fármacos⁸. São inegáveis os benefícios que essa classe de medicamentos apresenta, porém o uso desses fármacos não é isento das consequências negativas; dentre as quais se podem destacar: seleção de cepas de microrganismos resistentes, reações adversas devido a doses elevadas (acima da dose farmacológica preconizada), rash cutâneo e edema de glote, que ocorrem principalmente como consequência do uso de cefalosporina e penicilinas⁹.

Devido às diferenças metabólicas, a simples redução proporcional da dose do adulto pode não ser segura e eficaz¹⁰. Na ausência de informações explícitas sobre doses pediátricas no bulário do medicamento, alguns profissionais efetuam um cálculo aproximado por intermédio de metodologias baseadas na idade (fórmula de Young), no peso (fórmula de Clark) ou na área de superfície (fórmula de Shirley & Barka)¹¹.

A dosagem ideal dos antibióticos é aquela suficiente para auxiliar o sistema imune do paciente no combate aos patógenos da infecção, com mínimos efeitos adversos na fisiologia do hospedeiro e na ecologia microbiana⁵. A maioria das infecções bucais agudas tem início muito rápido, o que não permite que se estabeleça em pouco tempo a concentração inibitória mínima (CIM) de um antibiótico. Por isso, é recomendado iniciar o tratamento com uma dose de ataque, no mínimo o dobro das doses de manutenção, para que se alcance a concentração sérica ideal do fármaco^{5,12}.

As doses infantis fundamentadas na idade da criança quase sempre subestimam a dose terapêutica eficaz¹². A estratificação por faixas etárias aumenta a dificuldade de obtenção de uma amostra significativa e homogênea, uma vez que a variabilidade antropométrica individual é negligenciada, o que faz os dados sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos sejam imprecisos¹³. Portanto, a dosagem baseada na idade infantil é falha e não confiável¹⁴. Os resultados obtidos por este estudo corroboram tal afirmação, haja vista que as doses obtidas por meio do uso da fórmula

de Young foram confiáveis apenas para os antibacterianos Clindamicina e Claritromicina nos grupos G2 e G3, quando comparadas com a dosagem padrão-ouro.

Além disso, quanto mais jovem for a criança, maior o erro de dosagem⁶. O que foi observado neste trabalho, visto que nenhum antibacteriano no grupo etário mais jovem (G1) apresentou resultado de dosagem confiável adquirido pelas fórmulas de Young e de Shirley & Barka. Em contrapartida, o cálculo das doses de acordo com o peso constitui a opção mais correta para crianças pequenas, enquanto que o que tem como base a superfície corporal apresenta menores discrepâncias em termos de doses em crianças de maior idade¹⁵, fato este que ficou evidenciado nos dados obtidos para o grupo G1, no qual apresentou dosagens confiáveis apenas ao se utilizar a fórmula de Clark.

A forma posológica pediátrica fundamentada na superfície corporal tem sido reportada como a mais adequada na ausência de especificações descritas em bula, pois esta considera as diferenças antropométricas e fisiológicas que as crianças possuem¹⁶. Contudo, com os dados obtidos neste estudo comparativo, foi possível constatar que somente os antibacterianos Eritromicina e Azitromicina, nos grupos G2 e G3, apresentaram dosagens confiáveis obtidas pela fórmula de Shirley & Barka.

A variedade de fórmulas existentes para o cálculo da dose infantil pode ser um fator indicativo de falibilidade¹⁷. Além disso, é difícil saber a partir de qual idade as fórmulas de posologia pediátrica podem ser empregadas com segurança¹⁸. Isso é prontamente observado neste estudo, em que nenhuma das fórmulas foi coerente para todos os antibacterianos e grupos analisados.

Conclusão

As dosagens pediátricas dos antibacterianos obtidas por meio de fórmulas não são confiáveis para os grupos etários analisados e, portanto, não devem ser utilizadas para fins de prescrição medicamentosa.

Abstract

Objective: This cross-sectional study evaluated the reliability of formulas for calculating the dose of the main antibacterials in children of different ages and weight, and the gold standard were the dosages provided in package inserts. **Subjects and method:** Forty-five children aged 3, 6, and 9 years constituted three independent groups. The anthropometric data were obtained through the analysis of medical records of the Child Dentistry Clinic of Faculdade Integrada de Pernambuco, Brazil. The dosages were calculated using the formulas established from parameters of weight, age, and body surface. The antibacterials selected for this analysis were amoxicillin, amoxicillin with potassium clavulanate, clindamycin, clarithromycin, erythromycin, and azithromycin. The data were subjected to parametric analysis of variance. In order to verify whether there was a difference between the dosages established in the formulas and the dose established in the package insert (gold standard), Tukey's post-hoc test was applied. The statistical tests were performed with a 5% margin of error. **Results:** No formula was valid for all antibacterials when compared to the standard dose established in package inserts. The results showed greater variability in the group of younger children, which may be considered a clinical risk. **Conclusion:** The pediatric dosages of antibacterials obtained in formulas are not reliable for the age groups analyzed and therefore should not be used for drug prescription purposes.

Keywords: Antibacterials. Child. Pharmacology. Pediatric dentistry. Drug prescription.

Referências

1. Baidya S, Das AK, Hazra A. A study of antimicrobial use in children admitted to pediatric medicine ward of a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol* 2017; 49(1):10-5.
2. Fahimzad A, Eydian Z, Karimi A, Shiva F, Sayyahfar S, Kahbazi M, et al. Surveillance of antibiotic consumption point prevalence survey 2014: antimicrobial prescribing in pediatric wards of 16 Iranian hospitals. *Arch Iran Med* 2016; 19:204-9.
3. Gharbi M, Doerholt K, Vergnano S, Bielicki JA, Paulus S, Menson E, et al. Using a simple point-prevalence survey to define appropriate antibiotic prescribing in hospitalised children across the UK. *BMJ Open* 2016; 6(11):e012675.
4. Sharma M, Damlin A, Pathak A, Stalsby LC. Antibiotic prescribing among pediatric inpatients with potential infections in two private sector hospitals in Central India. *PLoS ONE* 2015; 10(11):e0142317.

5. Andrade ED. Terapêutica medicamentosa em odontologia. 3. ed. São Paulo: Artes Médicas – Divisão Odontológica; 2014.
6. Lu DP, Omura Y, Lu WI. An integrated approach to individualized optimal dose estimation of medication by means of dosing adjustment measures and Bi-Digital O-Ring Test. *Acupunct Electrother Res* 2014; 39(1):1-25.
7. Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico brasileiro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária. [Acesso em: 1 fev. 2018]. Disponível em URL: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp.
8. Martínez JVB, Aguas GC, Iborra AG. Antibiotics prescription and complementary tests based on frequency of use and loyalty in Primary Care. *An Pediatr (Barc)* 2017; pii: S1695-4033(17)30461-7.
9. Di Martino M, Lallo A, Kirchmayer U, Davoli M, Fusco D. Prevalence of antibiotic prescription in pediatric outpatients in Italy: the role of local health districts and primary care physicians in determining variation. A multilevel design for healthcare decision support. *BMC Public Health* 2017; 17(1):886.
10. Kendrick JG, Carr RR, Ensom MH. Pediatric obesity: pharmacokinetics and implications for drug dosing. *Clin Ther* 2015; 37(9):1897-923.
11. Gandra S, Singh SK, Jinka DR, Kanithi R, Chikkappa AK, Sharma A, et al. Point prevalence surveys of antimicrobial use among hospitalized children in six hospitals in India in 2016. *Antibiotics (Basel)* 2017; 6(3):19.
12. Anderson H, Vuillermin P, Jachno K, Allen KJ, Tang ML, Collier F, et al. Prevalence and determinants of antibiotic exposure in infants: a population-derived Australian birth cohort study. *Journal of Paediatrics and Child Health* 2017; 53(10):942-9.
13. Cope AL, Chestnutt IG. Inappropriate prescribing of antibiotics in primary dental care: reasons and resolutions. *Prim Dent J* 2014; 3(4):33-7.
14. Koyuncuoglu CZ, Aydin M, Kirmizi NI. Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications? *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73(8):1027-32.
15. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J* 2015; 65(1):4-10.
16. Guedes-Pinto AC. *Odontopediatria*. 9. ed. São Paulo: Santos; 2016.
17. Palmer NOA. Antimicrobial resistance and antibiotic prescribing in dental practice. *Dent Update* 2016; 43(10):954-8.
18. Downes KJ, Hahn A, Wiles J, Courter JD, Vinks AA. Dose optimisation of antibiotics in children: application of pharmacokinetics/pharmacodynamics in paediatrics. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 43(3):223-30.

Endereço para correspondência:

Valdeci Elias dos Santos Junior
Avenida Professor Vital Barbosa, 772/303, Ponta Verde
CEP 57035-400 – Maceió, Alagoas, Brasil
Telefone: +55 (82) 999916105
E-mail: valdeciodonto@gmail.com

Recebido: 07/10/18. Aceito: 21/11/18.