

Estudo Comparativo de Fórmulas Disponíveis para o Cálculo de Doses Medicamentosas Infantis¹

Comparative Study of the Available Formulas for the Calculation of Drug Dosage in Children

Gracieli Prado Elias*

Ronaldo Célio Mariano**

Elias GP, Mariano RC. Estudo comparativo de fórmulas disponíveis para o cálculo de doses medicamentosas infantis. *Rev Ibero-am Odontopediatr Odontol Bebê* 2004; 7(38):347-53.

O objetivo deste trabalho foi avaliar as fórmulas de Young, Martinet, Cowling e Escala de Junckler e Gaubius, sua confiabilidade e viabilidade de uso para o cálculo de doses infantis. Cento e dezesseis crianças participaram do experimento que propôs o cálculo de doses infantis utilizando as fórmulas descritas e os medicamentos Tylenol®, Novalgina®, Cataflam®, Nisulid®, Amoxil® e Ilosone®, largamente usados na Clínica Odontopediátrica. As doses infantis obtidas através das fórmulas foram comparadas às doses definidas em mg/kg, consideradas na atualidade como padrão de referência a ser utilizado na medicação de crianças. Os resultados encontrados sugerem que o cálculo seguro de doses infantis não deve ser realizado através do uso das fórmulas, uma vez que as mesmas não mostraram coerência na obtenção de doses que permita aplicá-las clinicamente.

PALAVRAS-CHAVE: Odontopediatria; Administração oral de medicamentos; Posologia.

INTRODUÇÃO

A consideração mais importante durante a seleção de um medicamento e na determinação da dose infantil apropriada é o reconhecimento de que o paciente pediátrico não é simplesmente um adulto pequeno. Neonatos, crianças, infantes e adolescentes diferem em fisiologia, parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmica, quando comparados aos adultos. As diferenças resultam principalmente das mudanças que acontecem com o crescimento e a maturação e exigem doses individualizadas. Por isso, diretrizes de dosagem específica e formas úteis de dosagem para pacientes pediátricos precisam ser desenvolvidas, a fim de aperfeiçoar a eficácia e o limite terapêutico e prevenir efeitos adversos sérios (Skaer, 1991).

Existem descritas na literatura várias fórmulas para o cálculo da dose infantil; entretanto, não há um consenso sobre quais delas podem ser usadas com segurança.

Gillies *et al.* (1991) relatam que as doses infantis baseadas na idade da criança quase sempre subestimam a dose terapêutica eficaz, sendo que, quanto mais jovem for a criança, maior o erro de dosagem. Os autores afirmam que as crianças requerem doses medicamentosas menores que os adultos, e as mesmas dependem do tamanho (peso) da criança.

Tanto Marcondes (1994) quanto Silva (1994) concordam com esta afirmação, uma vez que acreditam que a dosagem baseada na idade infantil é falha e inaceitável, devido à freqüente variação de tamanho (peso) das crianças do mesmo grupo etário. Por isso, Guedes-Pinto (1995) prefere a adoção da fórmula do peso corporal para o cálculo da dose infantil ideal.

Entretanto, para Prista *et al.* (1996), a dose medicamentosa infantil deve ser calculada em

¹ Este artigo é parte de uma Dissertação de Mestrado – Mestrado em Ciências Biológicas – Área de concentração em Farmacologia – EFOA/CEUFE

* Especialista em Odontopediatria (UNIFENAS-MG); Mestre em Farmacologia (EFOA/CEUFE-Alfenas-MG); Rua General Costa Campos, 206 – CEP 37130-000, Alfenas, MG; e-mail: gracieliiped@uol.com.br

** Doutor em Cirurgia Buco-Maxilo-Facial (UNESP-Araçatuba-SP); Professor Titular do Departamento de Clínica e Cirurgia (EFOA/CEUFE-MG)

função da idade da criança e da dose do adulto. As fórmulas de Young e Cowling são propostas pelos autores com a finalidade de estabelecer, para cada medicamento, relações posológicas entre o adulto e a criança. No entanto, Bevan (1981) relatou anteriormente que ficou provado não ser digno de confiança o relacionamento da dose infantil com uma porcentagem da dose do adulto, sendo muitas vezes ineficaz e extremamente perigoso.

A simples redução linear da dose do adulto consiste em outra forma que, segundo Katzung (1994), é também inadequada para a obtenção de uma dose pediátrica segura e eficaz, sendo a dose fornecida pelo fabricante na bula a posologia pediátrica mais confiável. Para o autor, o cálculo da dose infantil baseado na idade, peso ou área de superfície corporal não é preciso e não deve ser utilizado, a menos que o fabricante do medicamento não forneça a dose pediátrica.

Por sua vez, Velasco *et al.* (1993) expõem que as fórmulas utilizadas para o cálculo da dose infantil para um determinado medicamento não são inteiramente satisfatórias.

Lack, Stuart-Taylor (1997) relatam que, embora muitas regras para dosagem tenham sido desenvolvidas, nenhuma tem sido precisa e simples o suficiente para o uso de rotina. Para os autores, a regra ideal deve permitir um cálculo de dosagem correto sem ter uma matemática complicada, a fim de alcançar a eficácia desejada.

Niederhause (1997) afirma que existem fórmulas matemáticas numerosas para calcular a dosagem medicamentosa infantil baseada no peso, idade, área de superfície corpórea ou altura. Embora estas fórmulas sirvam como método para o cálculo de dosagem, muitos peritos exigem cuidado durante o uso das mesmas.

Silva (1994) comenta que é difícil saber a partir de qual idade as fórmulas de posologia pediátrica podem ser empregadas com segurança, e ainda salienta que a variedade de fórmulas existentes para o cálculo da dose infantil pode ser um fator indicativo de falibilidade.

Diante do exposto, julgamos oportuna a realização do experimento para avaliar a viabilidade da aplicação de fórmulas existentes, na prática clínica, visando a obtenção de doses infantis seguras e desejadas. Tal avaliação poderá ser favorável quando da utilização de medicamentos infantis, inclusive daqueles que não apresentam padronização experimental na criança, ou seja, não apresentam doses definidas para o paciente pediátrico.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliadas crianças voluntárias escolhidas entre aquelas acompanhadas de seus pais e presentes na Clínica de Odontopediatria do curso de Odontologia do Centro Universitário Federal de Alfenas (CEUFE), para atendimento odontológico. A avaliação foi feita entre os períodos de 2000 e 2001.

Um estudo piloto foi realizado para se definir o tamanho ideal da amostra de estudo passível de permitir avaliação estatística. Embora 71 crianças fossem suficientes, o estudo contou com 116 crianças, que foram divididas em três grupos, de acordo com a sua faixa etária (Guedes-Pinto, 1995):

*Grupo 1: formado por 31 crianças na 1ª infância, com idades entre 1 e 3 anos;

*Grupo 2: formado por 31 crianças na 2ª infância, fase pré-escolar, com idades entre 3 e 5 anos;

*Grupo 3: formado por 54 crianças na 2ª infância, fase escolar, com idades entre 6 e 12 anos.

1ª Fase Experimental: registro pessoal das crianças e dos medicamentos infantis usados

Nesta fase, foram coletados, através dos pais, dados pessoais das crianças, como: nome, data de nascimento, raça, gênero e idade. Além disso, registros de peso e altura foram feitos em todas as crianças, por um mesmo observador, utilizando balança antropométrica da marca Micheletti (Cimac – Belo Horizonte – MG).

Os nomes dos medicamentos já ingeridos pelos pacientes infantis, por ocasião do tratamento odontológico, também foram anotados.

Antes da entrevista com os pais, os mesmos assinaram um termo de consentimento, após tomarem conhecimento dos objetivos, benefícios e desconfortos esperados durante a realização da pesquisa.

O projeto referente a este trabalho foi apreciado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do CEUFE (Protocolo nº 23087.000691/2002-12).

2ª Fase Experimental: utilização dos dados para o cálculo das doses infantis e análise estatística

Os registros de idade das crianças foram usados para os cálculos das doses medicamentosas infantis, utilizando as fórmulas de Young, Martinet, Cowling e escala de Junckler e Gaubius. As crianças que se apresentaram fora dos parâmetros de normalidade (peso/altura-idade) foram excluídas da pesquisa. Para avaliar a normalidade das crianças do sexo feminino e masculino com relação ao peso e à altura, considerando a média ideal para a sua idade, gráficos de desenvolvimento pôndero-estatural foram consultados.

Para cada criança em questão, foram feitos cálculos de doses utilizando as diferentes fórmulas citadas anteriormente e freqüentemente encontradas na literatura. As doses infantis obtidas foram comparadas às doses pré-definidas em mg/kg, chamadas aqui de "dose-padrão", também calculadas para cada paciente infantil. Os medicamentos de referência utilizados no experimento foram aqueles de maior uso na clínica pediátrica: analgésicos (Tylenol® e Novalgina®), antiinflamatórios (Cataflam® e Nisulid®) e antibióticos (Amoxil® e Ilosone®). Tais medicamentos foram relacionados pelos pais, durante a entrevista, como os mais prescritos pelos

Odontopediatras para a eliminação da dor, da inflamação e de processos infecciosos da cavidade oral.

Os dados de cada medicamento, com seus respectivos nomes comerciais ao invés do uso do princípio ativo ou genérico, foram adotados com a finalidade de evitar confusões de concentração e dosagem. Para os medicamentos Amoxil® e Ilosone®, as doses-padrão estão definidas na literatura em doses mínima e máxima (Tabela 1). Assim, para as comparações entre as fórmulas, isso foi considerado, uma vez que as doses infantis aceitáveis clinicamente devem estar situadas entre os valores mínimo e máximo.

Todas as doses calculadas no atual experimento foram agrupadas e avaliadas com o objetivo de estabelecer se há ou não diferença entre as doses obtidas através das quatro fórmulas e a dose-padrão em mg/kg, para o mesmo paciente infantil. Além disso, foram determinadas a significância estatística e a possível significância clínica das diferenças, quando encontradas, uma vez que as doses obtidas através das fórmulas não foram testadas clinicamente. A viabilidade ou não do

uso das fórmulas avaliadas foi determinada com base em dados estatísticos.

Assim, estes dados foram submetidos ao teste de aderência à curva normal através do programa estatístico GMC (versão 7.3), elaborado pelo Professor Doutor Geraldo Maia Campos, da Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto, FORP-USP. Uma vez confirmada a adequação dos dados à curva de distribuição normal, os mesmos foram submetidos à análise de variância e ao teste de Tukey ao nível de 5% de significância, utilizando-se o programa estatístico Statgraphics Statistical Graphics System, versão 7.0.

Para melhor observação dos resultados, foram comparadas as médias das doses obtidas através das fórmulas para cada medicamento, em cada grupo experimental.

TABELA 1: Principais medicamentos utilizados em Odontopediatria e suas respectivas doses para adultos e crianças.

NOMES COMERCIAIS	DOSES PARA O ADULTO	DOSES-PADRAO PARA CRIANÇAS	REFERENCIAS
ANALGÉSICOS			
ANTITÉRMICOS			
TYLENOL®	750mg de 4/4hs máx 5 administrações/dia ✓	1gt/kg/dose de 4/4hs ou 6/6hs máx 35gts/dose e 5 administrações/dia ✓	ANDRADE (2001) DEF (2000/2001) ✓ LIMA (1995) ✓
NOVALGINA®	500mg de 4/4hs máx 5 administrações/dia ✓	1gt/kg/dose de 6/6hs ✓	ANDRADE (2001) CORRÊA (1998) ✓ LIMA (1995) ✓
ANTIINFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES			
CATAFLAM®	50mg de 8/8hs	1gt/kg/dose de 8/8 ou 12/12hs ✓	ANDRADE (2001) DEF (2000/2001) ✓
NISULIDE®	100mg de 12/12hs até 200mg de 12/12hs	1gt/kg/dose de 12/12hs	DEF (2000/2001)
ANTIBIÓTICOS PENICILINAS E DERIVADOS			
AMOXIL®	500mg de 8/8hs	20-50mg/kg/dia de 8/8hs ✓	ANDRADE (2001) CORRÊA (1998) ✓
ANTIBIÓTICOS MACROLÍDEOS: ERITROMICINA			
ILOSONE®	500mg de 6/6hs	30-50mg/kg/dia de 6/6hs máx 4g/dia ✓	NEIDLE (1991) NÓBREGA (1997) ✓

mg: miligrama; g: grama; kg: kilograma; gt: gota(s); hs: horas; máx: máximo.

$$\text{DOSE PEDIÁTRICA} = \frac{\text{IDADE DA CRIANÇA (ANOS)} \times \text{DOSE DO ADULTO}}{\text{IDADE DA CRIANÇA} + 12}$$

FIGURA 1: *Fórmula de Young.*
 Fonte – Guedes-Pinto, 1995. p.611.

$$X = \frac{\text{IDADE (ANOS)} + 1 \times 100}{20}$$

X = % DA DOSE DO ADULTO

FIGURA 2: *Fórmula de Martinet.*
 Fonte – Guedes-Pinto, 1995. p.1010.

$$X = \frac{\text{IDADE DA CRIANÇA (ANOS)} + 1}{24}$$

X = É O NÚMERO DE VEZES QUE A DOSE INFANTIL É MENOR QUE A DOSE DO ADULTO

FIGURA 3: *Fórmula de Cowling.*
 Fonte – Prista *et al.*, 1996. p.181.

IDADE	POSOLOGIA COMPARADA
ADULTO	1
1 ANO	1/15 A 1/12
1-2 ANOS	1/8
2-3 ANOS	1/6
3-4 ANOS	1/4
4-7 ANOS	1/3
7-14 ANOS	1/2
14-20 ANOS	2/3

FIGURA 4: *Escala de Junckler e Gaubius.*
 Fonte – Prista *et al.*, 1996. p.181.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fórmula de Young

Clinicamente, pode-se considerar que as doses da Novalgina[®] obtidas pela fórmula de Young e que seriam empregadas para um controle algíco no paciente infantil estariam muito aquém da dose-padrão terapêutica recomendada, nos três grupos experimentais (Gráfico 1). Suspeita-se que, com tais doses, os efeitos clínicos almejados não devam ser alcançados.

Os antiinflamatórios empregados neste estudo, quando considerada a fórmula de Young e as doses-padrão, mostraram resultados incoerentes. Mais investigações seriam necessárias para verificar a manutenção dos efeitos clínicos com as doses Young estatisticamente diferentes das doses-padrão para o Nisulid[®], nos três grupos, e para o Cataflam[®], nos grupos experimentais 2 e 3. As doses Young foram menores que as doses-padrão para o Nisulid e maiores para o Cataflam[®], nos grupos citados acima. Pode-se observar, no entanto, que as doses de Cataflam[®] não ultrapassaram a dosagem de 2mg/kg (Nóbrega, 1997), considerada como

dose ideal máxima, quando avaliado o Grupo 2; nem ultrapassaram 50mg, que é a dose recomendada para o adulto, quando avaliado o Grupo 3. No Grupo experimental 1, a análise de variância e o teste de Tukey mostraram semelhança estatística, ao nível de 5% de significância, entre as doses-padrão e as doses Young, para o Cataflam.

Com relação ao Tylenol[®], a análise de variância e o teste de Tukey mostraram semelhança estatística, ao nível de 5% de significância, entre as doses-padrão e doses Young, nos Grupos 2 e 3. No Grupo 1, acredita-se que a obtenção dos efeitos clínicos desejados, com as doses encontradas menores e estatisticamente diferentes das doses-padrão, seria improvável, uma vez que Frank, Coulthard (1996) relatam que qualquer efeito antipirético/analgésico do paracetamol só é alcançado quando se administra ao paciente infantil uma dose acima de 10mg/kg, dose utilizada como padrão neste experimento. Com relação aos antibióticos, acredita-se que as doses obtidas pela fórmula de Young no Grupo 1 seriam insuficientes para o controle clínico de uma

infecção, uma vez que estas apresentaram valores mais baixos e estatisticamente diferentes da dose efetiva mínima para os antibióticos. A fórmula de Young apenas permitiu obtenção de doses compatíveis para uso clínico, quando os antibióticos testados foram empregados na faixa etária acima de três anos de idade (Grupos 2 e 3). Mesmo assim, não é uma fórmula que poderia substituir adequadamente o cálculo pela dose-padrão, em função de o peso corporal destas crianças incluídas nos Grupos 2 e 3 não mostrar aumento linear com o aumento da idade.

A opinião de Marcondes (1994) e Silva (1994) é compatível com os resultados obtidos, uma vez que os autores afirmam que a dosagem baseada na idade infantil é falha e inaceitável, já que se pode observar grande variação de peso em crianças pertencentes ao mesmo grupo etário. Para Gillies *et al.* (1991), as doses com base na idade da criança não devem ser utilizadas, pois quase sempre subestimam a dose terapêutica adequada, fato

observado no presente experimento. Os autores ainda afirmam que, quanto mais jovem for a criança, maior é o erro de dosagem, o que não foi observado no atual trabalho com os medicamentos utilizados, uma vez que não houve um aumento, nem diminuição linear das diferenças encontradas entre as doses-padrão e as doses Young, nos três grupos etários avaliados.

Esses resultados mostram que o cálculo baseado na idade da criança não permitiu obter doses adequadas e aceitáveis, principalmente se considerarmos que a idade, para Tavares (1994), Reinhardt, Kusenbach (1986), Niederhause (1997), é um dos maiores determinantes da eficácia dos fármacos. Para medicamentos que não apresentam a dose-padrão infantil, a fórmula de Young não se mostra capaz de permitir dosagens clinicamente aceitáveis.

Fórmula de Martinet e Escala de Junckler e Gaubius

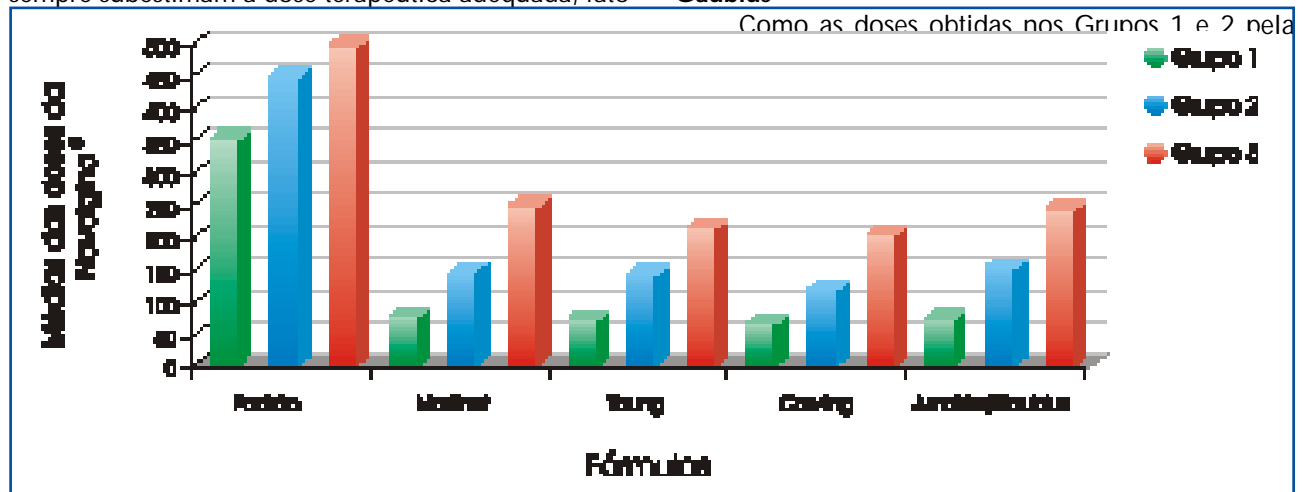


GRÁFICO 1: Médias das doses da Novalgina® para as fórmulas avaliadas nos três grupos experimentais.

fórmula de Martinet e escala de Junckler e Gaubius, para todos os medicamentos, mostraram-se estatisticamente semelhantes às doses Young, acredita-se que estas duas fórmulas não sejam aceitáveis para o uso clínico. Observa-se ainda que as doses Martinet e doses Escala Junckler e Gaubius, para o Grupo 3, não se mostraram semelhantes às doses-padrão, para a maioria dos fármacos.

Verificando a fórmula de Martinet, percebe-se que, a partir de um ano de idade, a cada ano completado, acrescenta-se 5% na porcentagem da dose do adulto e, após os 19 anos, o indivíduo já deve receber 100% da dose preconizada para o adulto. É uma fórmula que desconsidera a variação do peso corporal e superfície corpórea com o avanço da idade, isto é, estes parâmetros não seguem um aumento percentual regular à medida que a idade avança. A idade de 19 anos como limite para Martinet e 20 para Junckler e Gaubius considera o indivíduo capacitado a receber a dose do adulto, e parece justificar-se em

função da variação farmacocinética existente entre adolescente e adulto. No entanto, as indicações de doses encontradas em bulários disponibilizados por laboratórios farmacêuticos consideram que, acima de 12 anos de idade, o indivíduo já se encontra apto a receber a dose do adulto para fármacos como o Tyle-nol® e Nisulid®. Para a Novalgina®, as doses do adulto podem ser administradas a adolescentes acima de 15 anos e, para o Cataflam®, acima de 14 anos de idade (DEF, 2000/2001). Talvez tal variação no limite de idade, que permite a utilização de doses indicadas para o adulto, seja devida aos dados limitados existentes na literatura com relação à população adolescente, que apresenta alterações farmacocinéticas importantes não só com relação aos adultos como também às crianças (Rodman, 1994).

Fórmula de Cowling

Somente a Novalgina® e o Nisulid® apresentaram comportamento semelhante nos três grupos experimentais. Clinicamente, pode-se considerar que as doses da

Novalgina®, obtidas pela fórmula de Cowling e que seriam empregadas para um controle algico no paciente infantil, estariam muito aquém da dose-padrão terapêutica recomendada. Acredita-se que o efeito terapêutico desejado não poderia ser obtido com tais doses. Com relação ao Nisulid®, mais investigações seriam necessárias para verificar a manutenção dos efeitos clínicos com as doses encontradas estatisticamente diferentes das doses-padrão (Gráfico 3).

Os antiinflamatórios empregados neste estudo, quando considerada a fórmula de Cowling e as doses-padrão, mostraram resultados incoerentes. Mais investigações seriam necessárias para verificar a manutenção dos efeitos clínicos com as doses maiores do Cataflam® nos Grupos experimentais 2 e 3, uma vez que estas

doses não ultrapassaram a dosagem de 2mg/kg (Nóbrega,1997), considerada como dose ideal máxima, quando avaliado o Grupo 2; nem ultrapassaram 50mg, que é a dose recomendada para o adulto, quando avaliado o Grupo 3. É preciso salientar que, embora no Grupo 1 as doses Cowling tenham sido menores que as doses-padrão do Cataflam®, esta diferença não foi estatisticamente significativa (Gráfico 2).

O comportamento do Amoxil® (50mg/kg/dia) no Grupo 2 e do Amoxil® (50mg/kg/dia) e Ilosone® (50mg/kg/dia) no Grupo 3 é o mesmo, pois mesmo gerando doses estatisticamente diferentes pela fórmula de Cowling, devem ser capazes de controlar clinicamente uma infecção, em função de se admitir doses efetivas

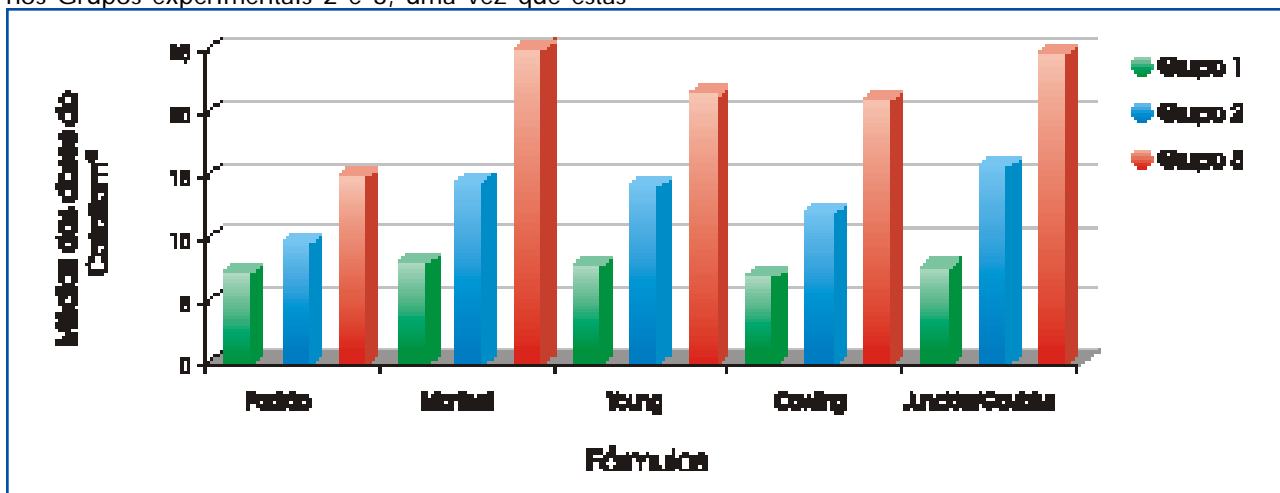


GRÁFICO 2: Médias das doses do Cataflam® para as fórmulas avaliadas nos três grupos experimentais.

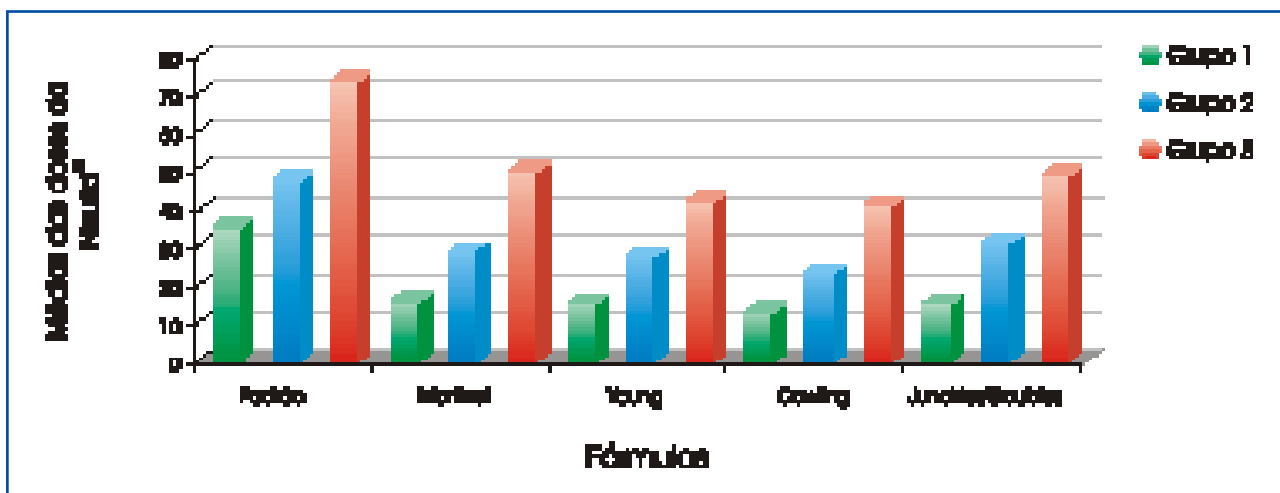


GRÁFICO 3: Médias das doses do Nisulid® para as fórmulas avaliadas nos três grupos experimentais.

mínimas para estes antimicrobianos (Amoxil® -20mg/kg/dia e Ilosone® -30mg/kg/dia). No Grupo experimental 2, acredita-se que as doses de Ilosone® obtidas pela fórmula de Cowling seriam insuficientes para o controle clínico da infecção, uma vez que estas apresentaram

valores mais baixos e estatisticamente diferentes da dose efetiva mínima para este antibiótico. No Grupo experimental 1, as doses antibióticas também apresentaram valores mais baixos e estatisticamente diferentes da dose-padrão efetiva mínima.

Avaliando a fórmula de Cowling, percebe-se que a mesma apresenta certa coerência, ainda que utilizando um valor fixo de denominador (24). No entanto, de maneira geral, observa-se inadequação para obtenção das doses medicamentosas com a fórmula de Cowling, não sendo recomendável seu uso clínico. Tais achados são comprovados por Bevan (1981), que afirma ser extremamente perigoso relacionar a dose infantil a uma porcentagem da dose do adulto. O autor desaconselha o uso das fórmulas de Cowling, Young e da escala de Junckler e Gaubius, baseadas na idade da criança.

CONCLUSÃO

Tendo como base os medicamentos adotados no presente estudo, as fórmulas avaliadas (Young, Martinet, Cowling e escala de Junckler e Gaubius) não podem ser definidas como seguras e viáveis para aplicação clínica, uma vez que não mostraram coerência na obtenção de doses infantis. As doses obtidas através das fórmulas diferiram significativamente daquelas consideradas adequadas para o uso clínico pediátrico (doses-padrão).

Elias GP, Mariano RC. Comparative study of the available formulas for the calculation of drug dosage in children. *Rev Ibero-am Odontopediatr Odontol Bebê* 2004; 7(38):347-53.

The goal of this study was to evaluate the reliability and use of the following drug dosage formula for children: Young's, Martinet's, Cowling's, and Junckler and Gaubius' scale. A hundred and sixteen children participated in this study. The aim of this study was to calculate the child's dosage for drugs broadly used in Pedodontics (Tylenol®, Novalgina®, Cataflam®, Nisulid®, Amoxil® and Ilosone®) using the described formulas. The child's dosage obtained through the formulas were compared to the "mg/kg" dosages, considered at the present time as reference pattern to be used in the children's medication. The results suggest that calculation of child's drug dosage shouldn't be accomplished using these formulas, since they didn't show coherence in the dosage.

KEYWORDS: Pediatric dentistry; Oral administration; Posology.

REFERÊNCIAS

- Bevan JA. Fundamentos de farmacologia. São Paulo: Harper & Row; 1981. 589p.
- DEF 2000/2001: Dicionário de especialidades farmacêuticas. 29ª ed. Rio de Janeiro: Epuc. 1056p.
- Frank OR, Coulthard KP. Paracetamol for fever in children. *Australian Family Physician* 1996; 17(9):771.
- Gillies HC, Rogers HJ, Spector RG, Trounce JR. Farmacologia clínica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. 559p.
- Guedes-Pinto AC. Odontopediatria. 5ª ed. São Paulo: Santos; 1995. 1137p.
- Katzung BG. Farmacologia básica e clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. 755p.
- Lack JA, Stuart-Taylor ME. Calculation of drug dosage and body surface area of children. *Br J Anaesth* 1997; 78(5):601-5.
- Marcondes E. Pediatria básica. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1994. 919p.
- Niederhause VP. Prescribing for children: issues in pediatric pharmacology. *Nurse Practitioner* 1997; 22(3):16-30.
- Nóbrega FJ. Medicamentos habitualmente usados em pediatria. 8ª ed. 1997. 128p.
- Prista LN, Alves AC, Morgado R. Tecnologia farmacêutica. 5ª ed. Lisboa: Calouste Gulbenkian; 1996. 786p.
- Reinhardt D, Kusenbach G. Peculiarities of drug therapy in childhood. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1986; 134(11):772-8.
- Rodman JH. Pharmacokinetic variability in the adolescent: implications of body size and organ function for dosage regimen design. *J Adolesc Health* 1994; 15(8):654-62.
- Silva P. Farmacologia. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. 1450p.
- Skaer TL. Dosing considerations in the pediatric patient. *Clin Therap* 1991; 13(5):526-44.
- Tavares W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos. São Paulo: Atheneu; 1994. 770p.
- Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS, Andres-Trelles F. Farmacologia. 16ª ed. Madrid: McGraw-Hill – Interamericana de España; 1993. 1242p.
- Recebido para publicação em: 08/05/2003
Enviado para reformulação em: 05/06/2003
Aceito para publicação em: 20/11/2003