



Uso (ou abuso) de fármacos na idade pediátrica

Raquel Maia¹, Catarina Luís², Marta Moura², Rui Ribeiro², Helena Almeida², Maria João Brito^{1,2}

1 - Área da Pediatria Médica, Hospital Dona Estefânia - Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisboa

2 - Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, Lisboa

Resumo

Introdução e Objectivos: A exposição a fármacos na idade pediátrica pode ser nociva. A utilização elevada de medicamentos não aprovados em Pediatria, bem como o uso para sintomas em que a sua eficácia não foi comprovada, tem sido descrita de forma preocupante. Foi objectivo deste estudo avaliar o padrão de consumo de fármacos numa população pediátrica portuguesa.

Métodos: Estudo transversal, com recrutamento prospectivo dos casos e amostra de conveniência; recolha de dados por inquérito; incluídas crianças, sem doença crónica, que recorreram ao serviço de urgência de um hospital na área da Grande Lisboa, num período de dois meses.

Resultados: Foram incluídas 189 crianças com idade média de 5,8 anos. A proporção de crianças com consumo de fármacos, nos três meses precedentes, foi de 120/189 (63,5%) – superior entre os seis e 24 meses (74% vs 58,5%; $p=0,038$). Os fármacos mais prescritos foram os analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios (83/202, 41,1%), os antibióticos (52/202, 25,8%) e os anti-histamínicos (14/202, 7%). Em 96/202 casos (47,5%) eram medicamentos não sujeitos a receita médica e em 33/174 (19,1%) “auto-medicações”. Verificou-se utilização de anti-histamínicos, expectorantes, analgésicos e anti-inflamatórios não recomendados para a faixa etária. O consumo de antibióticos foi mais elevado entre os seis e 24 meses (36% vs 18,5%; $p=0,012$), com predomínio da associação amoxicilina/ácido clavulânico (21/52, 40,4%). Em seis casos foram relatados possíveis efeitos secundários.

Conclusões: De acordo com o nosso conhecimento este é o primeiro estudo em Portugal a avaliar o padrão de utilização de fármacos em Pediatria. Este consumo foi elevado, sobretudo na infância precoce, evidenciando a necessidade de vigilância e regulamentação adequadas. Os medicamentos não sujeitos a receita médica, amplamente utilizados, poderão associar-se a riscos acrescidos, pela facilidade no seu acesso. O uso frequente de antibióticos, sobretudo de largo espectro, poderá vir a associar-se ao desenvolvimento de resistências.

Palavras-chave: pediatria, medicamentos, consumo

Acta Pediatr Port 2011;42(4):144-8

Use (or misuse) of drugs in pediatrics

Abstract

Introduction and Aims: Exposure to drugs in childhood may be harmful. The high use of unlicensed drugs in pediatrics, as well as their use in situations of doubtful clinical value, has been described worryingly. This study aimed to assess the pattern of drug use in a Portuguese pediatric population.

Methods: Cross-sectional study with prospective recruitment of cases and convenience sample; data collection by survey; included children without chronic illness that resorted to the emergency ward of a hospital in Lisbon's area, over a period of two months.

Results: 189 children were included with a mean age of 5.8 years. The proportion of children with consumption of drugs, in the previous three months, was 120/189 (63.5%) – superior between six and 24 months (74% vs 58.5%, $p = 0.038$). The most prescribed drugs were analgesics/antipyretics and anti-inflammatory drugs (83/202, 41.1%), antibiotics (52/202, 25.8%) and antihistamines (14/202, 7%). Non-prescription medications were used in 96/202 cases (47.5%). “Self-medication” occurred in 33/174 (19.1%). The use of antihistamines, expectorants, analgesics and antihistamines not recommended for the age group was found. The utilization of antibiotics was highest between six and 24 months of age (36% vs 18.5%, $p = 0.012$), predominantly the combination of amoxicillin and clavulanic acid (21/52, 40.4%). Possible side effects were reported in six cases.

Conclusions: According to our knowledge this is the first study in Portugal to assess the pattern of drug use in pediatrics. This utilization was considerable, especially in early infancy, highlighting the need for surveillance and regulation. Over-the-counter medications, widely used, can be associated with increased risks due to an easy access. Frequent use of antibiotics, particularly broad-spectrum, can be associated with the development of resistance.

Keywords: paediatrics, child, drug use

Acta Pediatr Port 2011;42(4):144-8

Recebido: 28.03.2011

Aceite: 11.10.2011

Correspondência:

Raquel Dias Batista Maia
Área da Pediatria Médica do Hospital Dona Estefânia
Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE, Lisboa
Rua Jacinta Marto
1169-045 Lisboa, Portugal
rakelmaia@gmail.com

Introdução

A exposição a um elevado número de fármacos em idade precoce pode associar-se a um maior risco de intoxicações e de utilização abusiva na adolescência e na idade adulta^{1,2}. Por outro lado, o conhecimento relativo aos efeitos adversos, impacto no crescimento e desenvolvimento e na comunidade, como a emergência de resistências bacterianas, é ainda reduzido. São poucos os fármacos especificamente autorizados para utilização na idade pediátrica e nesta faixa etária os medicamentos são muitas vezes usados em situações autolimitadas e para sintomas em que a sua eficácia não foi comprovada²⁻⁴.

Estudos realizados nos Estados Unidos da América e na Europa demonstraram que o consumo na idade pediátrica é elevado e que a maioria das crianças toma múltiplos medicamentos nos primeiros anos de vida^{1,3,5-8}.

De acordo com o nosso conhecimento nenhum estudo avaliou o padrão de utilização de fármacos numa população pediátrica em Portugal.

O presente estudo teve como objectivo caracterizar este consumo numa população pediátrica da área da grande Lisboa, através da determinação do número e tipo de fármacos utilizados, dos motivos que determinaram a sua prescrição e da identificação de eventuais diferenças entre as crianças com e sem consumo de fármacos.

Metodologia

Foi desenhado um estudo epidemiológico transversal, com recrutamento prospectivo dos casos e recolha de dados através de inquérito.

A população estudada consistiu em crianças que recorreram ao serviço de urgência pediátrica de um hospital na área da Grande Lisboa, entre quinze de Agosto de 2008 e quinze de Outubro de 2008 (dois meses). Foi critério de exclusão a doença crónica confirmada.

Foi utilizada uma amostra de conveniência e aplicado, pelos médicos, um questionário aos pais das crianças e adolescentes que incluía a seguinte informação: dados sócio-demográficos (idade, em anos; sexo; raça; nacionalidade – criança e pais; habilitações literárias dos pais; seguro de saúde); dados de acompanhamento médico (seguimento por médico de medicina geral e familiar, por pediatra ou em consulta hospitalar); consumo de fármacos nos três meses anteriores (número; designação do fármaco; motivo de prescrição; dias de terapêutica; prescriptor; efeitos secundários).

A análise estatística foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®, Chicago, IL, EUA), versão 16.0 para *Microsoft Windows*®. A análise comparativa foi realizada pelo teste exacto de *Fisher* para as variáveis categóricas e teste de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas de distribuição não-Normal. Aceitaram-se valores significativos de p, quando este foi inferior a 0,05.

Resultados

Foram incluídas 189 crianças com idade média de 5,8 anos (entre dois meses e 16,9 anos). Observou-se um discreto predomínio do sexo masculino (103/189, 54,5%), sendo a maioria de raça caucasiana (142/189, 75,1%) e de nacionalidade portuguesa (135/147, 91,8%).

Relativamente aos pais, a nacionalidade portuguesa foi predominante (pai: 93/147, 63,7%; mãe: 102/147, 69,4%), seguida dos Países Africanos de Língua Oficial Portuguesa (pai: 36/147, 24,5%; mãe: 28/147, 19%) e 112/170 (65,9%) tinham pelo menos o 9º ano de escolaridade.

A maioria das crianças (138/183, 75,4%) tinha seguimento por médico de medicina geral e familiar, 59/188 (31,4%) por pediatra. Apenas 21/135 (15,6%) tinham seguro de saúde.

Verificou-se que 120/189 (63,5%) tinham tomado pelo menos um fármaco nos três meses anteriores à entrevista.

“Grupo consumidor” vs “Grupo não consumidor”

O grupo de crianças com consumo de fármacos nos três meses precedentes à entrevista (“grupo consumidor”) e o grupo de crianças sem consumo de medicamentos no período estudado (“grupo não consumidor”) não diferiram significativamente quanto ao género, raça e nacionalidade da criança, às habilitações literárias e nacionalidade dos pais e seguimento regular por médico de medicina geral e familiar e pediatra (Quadro I). No que diz respeito à idade, apesar de não existir uma diferença estatisticamente significativa, observou-se em termos medianos que o “grupo consumidor” apresentava idade inferior ao “grupo não consumidor” (mediana: 3,2 vs 6,1 anos; p=0,106). Após estratificação por grupos etários verificou-se que as crianças com idade entre os seis e 24 meses apresentaram uma proporção de consumo superior e estatisticamente significativa (74% vs 58,5%; p=0,038).

Quadro I – Características seleccionadas do “Grupo consumidor” e “Grupo não consumidor”. As percentagens apresentadas dizem respeito a cada variável (linha) para cada grupo. (N=189; teste exacto de *Fisher*)

	“Grupo consumidor” n (%)	“Grupo não consumidor” n (%)	p
Idade 6 - 24 meses	37 (32,7%)	13 (19,4%)	0,038
Sexo masculino	60 (50%)	43 (50%)	0,128
Raça caucasiana	91 (76,5%)	51 (73,9%)	0,727
NP	84 (91,7%)	51 (92,7%)	1,000
NP (mãe)	64 (69,6%)	38 (69,1%)	1,000
NP (pai)	56 (61,5%)	37 (67,3%)	0,595
HL (mãe) ≤ 9º ano	40 (33,9%)	24 (38,1%)	0,626
HL (pai) ≤ 9º ano	38 (34,9%)	20 (32,8%)	0,867
Seguimento por médico de MGF	92 (78%)	46 (70,8%)	0,288
Seguimento por Pediatra	38 (31,9%)	21 (30,4%)	0,872

Legenda: NP – Nacionalidade portuguesa; HL – Habilitações literárias; MGF – Medicina Geral e Familiar

Fármacos consumidos e motivos de prescrição

O “grupo consumidor” utilizou um total de 202 fármacos (média: 1,7 fármacos por criança; mínimo: um; máximo: três). Os mais usados foram os analgésicos/antipiréticos e anti-inflamatórios não esteróides (83/202, 41,1%), com utilização quase exclusiva do paracetamol e ibuprofeno. Outros grupos incluíram os antibióticos sistémicos (52/202, 25,8%), anti-histamínicos (14/202, 6,9%), broncodilatadores (7/202, 3,5%) e os anti-tússicos/expectorantes (6/202, 6,9%) (Quadro II).

Quadro II – Fármacos consumidos de acordo com os grupos farmacoterapêuticos utilizados pelo Infarmed.

Grupo	n
Grupo 1 – Medicamentos Anti-infecciosos	
1.1. Antibacterianos (detalhado na figura 1)	52
1.2. Antifúngicos (nistatina)	3
1.4.2. Antimaláricos (mefloquina)	1
Grupo 2 – Sistema Nervoso Central	
2.1. Analgésicos e antipiréticos (paracetamol; clonixina)	50; 1
2.9.1. Ansiolíticos (valeriana)	1
2.9.2. Anti-psicóticos (risperidona)	1
Grupo 5 – Aparelho Respiratório	
5.1. Antiasmáticos e broncodilatadores (brometo de ipratrópio; cetotifeno; budesonido; salbutamol)	1; 1 1; 5
5.2.2. Antitússicos e expectorantes (cloridrato de bromexina)	6
Grupo 6 – Aparelho Digestivo	
6.3.2.1. Laxantes e catárticos (bisacodilo; lactulose)	1; 4
6.3.2.2. Antidiarreicos (racecadotril)	3
6.6. Suplementos enzimáticos, bacilos lácteos e análogos (<i>Sacharomyces boulardii</i>)	2
Grupo 8 – Hormonas e Medicamentos Usados no Tratamento de Doenças Endócrinas	
8.2. Corticosteróides (deflazacorte)	1
8.5.1.2. Anticoncepcionais	1
Grupo 9 – Aparelho Locomotor	
9.1. Anti-inflamatórios não esteróides (ibuprofeno)	33
9.5. Enzimas anti-inflamatórias (alfa-amilase)	5
Grupo 11 – Medicação antialérgica	
10.1. Anti-histamínicos (cetirizina; desloratadina; hidroxizina; outros)	4; 4; 4; 2
Grupo 11 – Nutrição	
11.3. Vitaminas e sais minerais	5
Grupo 13 – Medicamentos usados em Afecções Cutâneas	
13.5. Corticosteróides de aplicação tópica (hidrocortisona)	2
13.6. Associações de antibacterianos, anti-fúngicos e corticóides (Betametasona+Ác. Fusídico)	1
Grupo 14 – Medicamentos utilizados em Afecções Otorrinolaringológicas	
14.1.2. Corticosteróides (mometasona)	2
Grupo 15 – Medicamentos Usados em Afecções Oculares	
15.1. Anti-infecciosos tópicos (cloranfenicol colírio e pomada)	2
Grupo 18 – Vacinas e Imunoglobulinas	
18.2. Lisados polibacterianos	3

De acordo com informação fornecida pelos pais os principais motivos para o consumo de analgésicos e anti-piréticos foram a febre (33/83, 39,7%), amigdalite (7/83, 8,5%) e otite (6/83, 7,3%); para os antibióticos sistémicos, a otite (19/52, 36,5%), amigdalite (9/52, 17,3%) e “infecção respiratória” (6/52, 11,5%); para os anti-histamínicos, o “exantema/alergia” (7/14, 50%) e a “tosse/infecção respiratória” (5/14, 35,7%).

Após consulta do Resumo de Características do Medicamento (RCM) aprovado pelo Infarmed, verificámos a utilização fora da faixa etária recomendada da hidroxizina e cetirizina em duas crianças, bem como da clonixina (não autorizada na idade pediátrica). De realçar, ainda, a utilização de cloridrato de bromexina em três crianças com idade inferior a dois anos.

Os fármacos não sujeitos a receita médica corresponderam a 96/202 casos (47,5%), representados maioritariamente (83/96, 86,5%) pelo grupo dos analgésicos e antipiréticos.

A proporção de consumo de antibióticos foi de 52/189 crianças (27,5%), sendo o mais usado a associação de amoxicilina e ácido clavulânico (21/52, 40,4%) (Figura 1). A utilização foi significativamente mais elevada nas crianças com idade entre os seis e os 24 meses (36% vs 18,5%; p=0,012). O grupo de crianças com consumo de antibióticos não apresentou diferenças significativas relativamente ao género (masculino: 48,8% vs 56%; p=0,47) e à escolaridade materna (< 9º ano: 34,8% vs 37,5%).

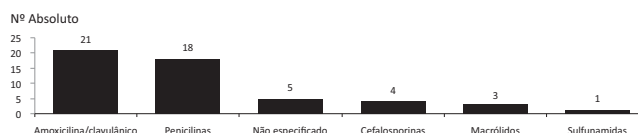


Figura 1 – Consumo de antibióticos sistémicos (n=52).

O principal motivo de prescrição dos antibióticos sistémicos foi a otite média aguda (19/52 dos antibióticos consumidos, 36,5%), seguido da amigdalite e “infecção respiratória”. Apenas 6/19 das crianças com o diagnóstico de otite (31,6%) foram medicadas com amoxicilina. Nos restantes casos foram utilizadas as cefalosporinas e a associação de amoxicilina e ácido clavulânico. A utilização predominante desta associação em detrimento da amoxicilina também se verificou nas crianças medicadas por “infecção respiratória”, todas com idade superior a seis meses.

Em 173 dos fármacos consumidos (202) foi possível apurar quem tinha sido o prescriptor. Em 57/173 casos (31,8%) os fármacos foram prescritos pelo médico de medicina geral e familiar e em 51/173 (29,5%) no serviço de urgência do hospital em que decorreu este estudo. Nos restantes casos a terapêutica foi prescrita pelo pediatra assistente, outro especialista ou no serviço de urgência de outro hospital.

As “auto-medicações” (pais, próprio e ama) foram detectadas em 33/173 dos casos (19,1%) e 4/173 medicamentos (2,3%) foram recomendados na farmácia. Estas “auto-medicações” ocorreram quase exclusivamente com anti-piréticos e analgésicos não sujeitos a receita médica, mas em nove casos foram usados fármacos sujeitos a receita médica: anti-histamínicos, enzimas anti-inflamatórias, analgésico (clonidina) e ansiolítico (valeriana).

Foram relatados possíveis efeitos secundários em seis crianças, maioritariamente gastrointestinais e em associação com consumo de antibióticos, que conduziram à suspensão da terapêutica por parte dos pais.

Discussão

O consumo de fármacos foi considerável em todas as idades, apesar de ter sido avaliado apenas durante três meses e incluir o período verão. Foi mais elevado na infância precoce, o que pode estar relacionado com a maior predisposição para patologia infecciosa nos primeiros dois anos de vida devido à imaturidade do sistema imunitário^{1-2,5,8}.

Thrane et al, Madsen et al e Schrim et al, avaliaram uma população pediátrica dinamarquesa e holandesa durante um ano e encontraram uma proporção de consumo de fármacos entre 50,6 e 60%^{2,6}. No entanto, não é possível uma comparação directa com o nosso estudo devido às diferenças na metodologia.

A maioria dos estudos publicados incidiu sobre fármacos sujeitos a receita médica, o que pode subvalorizar a verdadeira prevalência dos consumos^{1-3,5-6,8}. Neste estudo foi evidente a importância dos fármacos não sujeitos a receita médica, representados maioritariamente por analgésicos e anti-piréticos e frequentemente em regime de “auto-medicação”. Apesar da utilização elevada destes fármacos ser expectável devido à frequência da patologia infecciosa de etiologia viral nesta faixa etária, estes resultados alertam para a necessidade de uma maior monitorização. Pelo facto de serem medicamentos de uso comum e não estarem sujeitos a receita médica o seu consumo pode ser banalizado, condicionando riscos acrescidos.

A utilização de medicamentos contra-indicados ou não especificamente autorizados para a idade pediátrica, bem como a utilização diferente da preconizada relativamente à faixa etária, dose e posologia ou indicação terapêutica (*off-label*) tem sido identificada de forma alarmante⁹⁻¹³. No estudo apresentado esta situação verificou-se apenas num número reduzido de crianças, sobressaindo a utilização de um fármaco com acção no sistema nervoso central.

Por outro lado, estudos previamente realizados demonstraram que os fármacos são muitas vezes utilizados em situações auto-limitadas ou para sintomas em que a sua eficácia não foi comprovada. Destacando-se o uso dos expectorantes, anti-tússicos, anti-histaminicos e descongestionantes nasais na terapêutica da tosse e infecção respiratória alta^{7,14-18}. Apesar da metodologia utilizada ter limitado uma avaliação rigorosa da adequação dos fármacos consumidos, a utilização de brome-xina em três crianças com idade inferior a dois anos e de anti-histaminicos em crianças com idade inferior a dois anos para terapêutica da tosse deverá levantar a discussão sobre a prescrição destes agentes farmacológicos no nosso país.

Os antibióticos sistémicos foram o segundo grupo de fármacos mais usado e o consumo foi particularmente importante nos primeiros dois anos de vida. Esta utilização elevada já tinha sido evidenciada em outros estudos, com proporções anuais de consumo variando entre os 21 e 49%^{1-3,5,7-8,19}.

Estudos prévios apontam também para uma utilização excessiva deste grupo de fármacos em situações de infecção respiratória potencialmente auto-limitada em possível relação com um diagnóstico incorrecto, receio do médico de não medicar uma infecção bacteriana grave e dificuldade no seguimento. Esta atitude foi por vezes associada à formação específica do médico prescriptor^{3,20-24}. Proporções de consumo mais elevadas

foram, ainda, associadas a famílias com menor poder económico e mães com menos habilitações em possível relação com um maior número de infecções neste grupo, mas também com a atitude do prescriptor perante diferentes famílias²⁵. Neste estudo não foi confirmada esta associação, não se podendo excluir o efeito da dimensão da amostra.

Em populações nórdicas e espanholas, os antibióticos mais utilizados são as penicilinas de curto-espectro como a penicilina V oral, não disponível no nosso país, e as penicilinas de espectro-alargado como a amoxicilina^{2,5-7,26}. No presente estudo não é possível uma correcta avaliação da adequação dos regimes utilizados. No entanto, o uso da associação de uma penicilina com um inibidor das beta-lactamases foi elevado, nomeadamente na terapêutica da otite, o que está em desacordo com as recomendações internacionais, tendo em conta os agentes mais frequentes nesta faixa etária, e representa um risco acrescido de desenvolvimento de resistências^{20,27-29}. A utilização crescente desta associação na terapêutica da otite nos Estados Unidos foi associada a factores sócio-demográficos e não determinada por factores de risco para infecção grave³⁰.

O facto de este estudo ter decorrido no período do verão, poderá justificar a baixa prevalência do uso dos broncodilatadores comparativamente a outros estudos^{2-3,5}. Este mesmo facto poderá, também, ter contribuído para uma subvalorização do consumo global de fármacos.

O presente estudo tem como principais limitações a dimensão e método de selecção da amostra, inerentes a facto de se tratar de um estudo por método de entrevista e em contexto de urgência hospitalar. A utilização da entrevista limitou, o apuramento fidedigno dos diagnósticos e consequentemente a adequação da terapêutica prescrita. No entanto, o facto dos dados terem sido obtidos através de inquérito directo e não pelo registo de prescrições médicas permite uma avaliação mais “realista”, nomeadamente no que se refere aos medicamentos não sujeitos a receita médica.

Conclusões

Em consonância com os estudos realizados noutros países, o consumo de fármacos foi elevado em todas as idades, sobretudo na infância precoce, evidenciando a importância das recomendações e de uma melhor regulamentação da terapêutica farmacológica na idade pediátrica.

Os medicamentos não sujeitos a receita médica pela facilidade no seu acesso, poderão associar-se a riscos acrescidos, merecendo uma melhor monitorização.

O elevado consumo de antibióticos e, sobretudo, o uso preferencial da associação de uma penicilina a um inibidor das beta-lactamases poderá associar-se a um aumento das resistências. A utilização frequente desta associação merece uma reflexão e evidencia a necessidade de avaliar factores que determinam esta prescrição, tendo em conta as recomendações internacionais.

O conhecimento do padrão de consumo de medicamentos é fundamental para melhorar a qualidade da prescrição, sendo, neste sentido, essencial a realização de estudos mais alargados em Portugal.

Agradecimentos

Os autores agradecem a todos os médicos do Serviço de Urgência Pediátrica do Hospital Professor Doutor Fernando Fonseca que colaboraram na recolha de dados.

Referências

- Fosarelli P, Wilson M, DeAngelis C. Prescription medications in infancy and early childhood. *Am J Dis Child* 1987;141:772-5.
- Thrane N, Sorensen HT. A one-year population-based study of drug prescriptions for Danish children. *Acta Paediatr* 1999;88:1131-6.
- Straand J, Rokstad K, Heggedal U. Drug prescribing for children in general practice. A report from the More & Romsdal Prescription Study. *Acta Paediatr* 1998;87:218-24.
- Vale MdC. Medicamentos para as crianças: um imperativo ético. *Acta Paediatr Port* 2006;37:231-5.
- Hahn GH, Koch A, Melbye M, Molbak K. Pattern of drug prescription for children under the age of four years in a population in Greenland. *Acta Paediatr* 2005;94:99-106.
- Madsen H, Andersen M, Hallas J. Drug prescribing among Danish children: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:159-65.
- Sanz EJ, Bergman U, Dahlstrom M. Paediatric drug prescribing. A comparison of Tenerife (Canary Islands, Spain) and Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;37:65-8.
- Schirm E, van den Berg P, Gebben H, Sauer P, De Jong-van den Berg L. Drug use of children in the community assessed through pharmacy dispensing data. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:473-8.
- Duarte DF, H. Melhores medicamentos em Pediatria. *Acta Paediatr Port* 2008;39:17-22.
- Bazzano AT, Mangione-Smith R, Schonlau M, Suttrop MJ, Brook RH. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Acad Paediatr* 2009;9:81-8.
- Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton R et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. *Arch Dis Child* 2000;83:502-5.
- Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fundam Clin Pharmacol* 2003;17:125-31.
- Ekins-Daukes S, Helms PJ, Simpson CR, Taylor MW, McLay JS. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:349-53.
- Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the slone survey. *Pediatrics* 2008;122:e323-9.
- Hutton N, Wilson MH, Mellits ED, Baumgardner R, Wissow LS, Bonuccelli S et al. Effectiveness of an antihistamine-decongestant combination for young children with the common cold: a randomized, controlled clinical trial. *J Pediatr* 1991;118:125-30.
- Korppi M, Laurikainen K, Pietikainen M, Silvasti M. Antitussives in the treatment of acute transient cough in children. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:969-71.
- Taylor JA, Novack AH, Almquist JR, Rogers JE. Efficacy of cough suppressants in children. *J Pediatr* 1993;122:799-802.
- Paul IM, Yoder KE, Crowell KR, Shaffer ML, McMillan HS, Carlson LC et al. Effect of dextromethorphan, diphenhydramine, and placebo on nocturnal cough and sleep quality for coughing children and their parents. *Pediatrics* 2004;114:e85-90.
- Collet JP, Bossard N, Floret D, Gillet J, Honegger D, Boissel JP. Drug prescription in young children: results of a survey in France. Epicreche Research Group. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:489-91.
- Diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* 2004;113:1451-65.
- Wutzke SE, Artist MA, Kehoe LA, Fletcher M, Mackson JM, Weekes LM. Evaluation of a national programme to reduce inappropriate use of antibiotics for upper respiratory tract infections: effects on consumer awareness, beliefs, attitudes and behaviour in Australia. *Health Promot Int* 2007;22:53-64.
- Nash DR, Harman J, Wald ER, Kelleher KJ. Antibiotic prescribing by primary care physicians for children with upper respiratory tract infections. *Arch Paediatr Adolesc Med* 2002;156:1114-9.
- Nyquist AC, Gonzales R, Steiner JF, Sande MA. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA* 1998;279:875-7.
- Schindler C, Krappweis J, Morgenstern I, Kirch W. Prescriptions of systemic antibiotics for children in Germany aged between 0 and 6 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:113-20.
- Thrane N, Olesen C, Schonheyder HC, Sorensen HT. Socioeconomic factors and prescription of antibiotics in 0- to 2-year-old Danish children. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:683-9.
- Thrane N, Olesen C, Schonheyder HC, Sorensen HT. Multiple prescriptions of antibiotics for children aged 0 to 5 years in relation to type of antibiotic. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:839-42.
- Aronoff SC. Antimicrobials in children and the problem of drug resistance. *Am Fam Physician* 1996;54:44-6, 54, 6.
- Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- Spellberg B, Gidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM et al. The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:155-64.
- Coco AS, Horst MA, Gambler AS. Trends in broad-spectrum antibiotic prescribing for children with acute otitis media in the United States, 1998-2004. *BMC Paediatr* 2009;9:41.