

## A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos

Thaís C. GURGEL <sup>1\*</sup> & Wânia S. CARVALHO <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Secretaria Municipal de Saúde de Nova Lima - Farmácia Municipal Rua do Ouro s/n - Centro CEP 34 000-000 - Nova Lima, MG - Brasil

<sup>2</sup> Departamento de Farmácia Social - Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais - Campus da Pampulha CEP 31270-901 B. Horizonte, MG - Brasil

**RESUMO.** A resistência bacteriana aos antimicrobianos é um importante problema de saúde pública, ameaçando a eficácia da terapêutica empregada para as doenças infecciosas de etiologia bacteriana. Uma das principais causas deste problema é o uso abusivo e inadequado de antimicrobianos. No mundo inteiro, surgem relatos de resistência, de patógenos importantes, aos mais diversos tipos de antimicrobianos, mesmo os mais modernos. Compreendendo a importância da assistência farmacêutica na atenção à saúde, procurou-se, através de uma revisão da literatura, pontuar as falhas que contribuem para o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. Foram também apresentadas propostas de melhoria, analisando a aplicação prática das mesmas.

**SUMMARY.** "The Pharmaceutical Assistance and the Increase in Bacterial Resistance to Antimicrobials". Bacterial resistance to antimicrobials is an important issue in public health insofar as it threatens the efficacy of therapeutic treatment of infectious diseases of bacterial etiology. Increase in bacterial resistance is associated to abusive and inadequate use of antimicrobials. In the whole world, there are often new accounts of resistance of important pathogens to various antimicrobials, even the most modern ones. Keeping in mind the importance of pharmaceutical assistance to health care, we have revised the literature available in order to point out problems that lead to an increase in bacterial resistance to antimicrobials, as well as to present proposals for improvement and discuss their practical application.

### INTRODUÇÃO

Assistência farmacêutica é o "conjunto de ações executadas nos serviços de saúde para garantir a assistência terapêutica integral à população na proteção, prevenção e recuperação da saúde, em seus aspectos individuais e coletivos" <sup>1</sup>.

Os medicamentos são a principal intervenção terapêutica adotada para a melhora do quadro clínico, sendo fator essencial na orientação das políticas de saúde <sup>2,3</sup>. Dentre os grupos mais utilizados estão os antimicrobianos, e isto ocorre no mundo inteiro <sup>4-9</sup>.

As doenças infecciosas sempre foram um problema de saúde pública mundial, e o advento da terapia com antimicrobianos trouxe notável progresso ao tratamento das mesmas <sup>4-6,8,10-13</sup>.

Porém, desde a utilização dos primeiros mi-

crobianos, houve relatos de resistência bacteriana a eles. Inicialmente, devido ao pouco conhecimento existente sobre os mecanismos pelos quais os microorganismos poderiam tornar-se resistentes, subestimou-se a importância destes relatos <sup>10,11,14-17</sup>. Constatou-se hoje que a resistência bacteriana é bem mais complexa do que se pensava e ocorre com frequência razoável. Bactérias importantes, tais como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus sp*, *Shigella sp*, *Salmonella sp* e *Vibrio cholerae* apresentam cepas resistentes aos mais modernos antimicrobianos <sup>3,12,15-20</sup>.

Há uma consciência mundial do problema, tornando este estudo importante e oportuno <sup>15</sup>. Há uma estreita relação entre o uso inadequado

**PALAVRAS-CHAVE:** Antimicrobianos; Assistência farmacêutica; Resistência bacteriana.

**KEY WORDS:** Antimicrobials; Bacterial resistance; Pharmaceutical assistance.

\* Autor a quem a correspondência deve ser dirigida. E-mail: thaiscarolgurgel@bol.com.br

dos antimicrobianos e o aumento da resistência bacteriana <sup>5,6,8-11,13,16,18,19,22</sup>. Compreendendo a importância da assistência farmacêutica no âmbito dos serviços de saúde, buscou-se descrever as principais falhas que se correlacionam com a evolução deste quadro. E procurou-se também estabelecer propostas de melhoria, avaliando a viabilidade das mesmas.

### **Resistência bacteriana aos antimicrobianos**

Trata-se de um fenômeno que é evidenciado pelo crescimento da bactéria *in vitro* na concentração que o fármaco atinge no sangue <sup>13</sup>. Este fenômeno vem aumentando rapidamente <sup>10-12,15-18</sup>. Isto se deve a quatro fatores básicos: *prescrição arbitrária* de antimicrobianos; *uso abusivo ou inadequado* destes fármacos; *globalização*, facilitando a transmissão de patógenos resistentes de um país a outro, através de viajantes infectados com estas cepas; *falta de um sistema global de vigilância epidemiológica* da resistência bacteriana aos antimicrobianos que gere informação para a tomada de decisões e elaboração de políticas terapêuticas e reguladoras <sup>12,20</sup>. As principais conseqüências da resistência bacteriana são: o aumento do custo e do tempo de tratamento, pela utilização de medicamentos mais caros e até mais tóxicos; aumento do tempo de hospitalização; isolamento do paciente; aumento da frequência e da gravidade das infecções hospitalares; aumento da taxa de mortalidade associada a este tipo de infecção <sup>6,8,10,17,23</sup>.

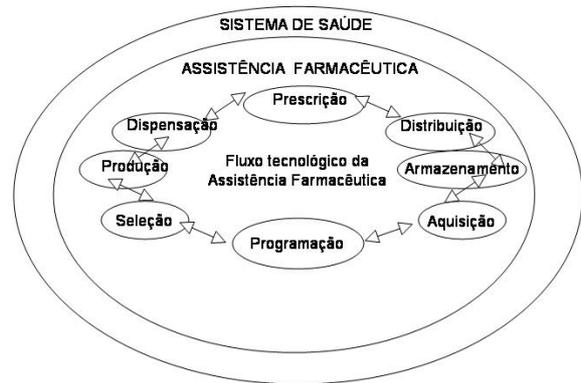
### **A assistência farmacêutica e suas etapas: aspectos conceituais e problemas**

As etapas da assistência farmacêutica possuem estreita relação entre si e ocorrem simultaneamente. Porém, para melhor compreensão do trabalho serão apresentadas separadamente (Figura 1).

#### **Produção**

Trata-se da fabricação de produtos com fins terapêuticos, por meio de processos tecnológicos bem estabelecidos, atualizados e controlados de transformação de substâncias, cumprindo requisitos de qualidade <sup>1,3,24,25</sup>.

Apesar da crescente atuação da Vigilância Sanitária em nosso país, ainda entram no mercado brasileiro produtos farmacêuticos fora dos padrões de qualidade, o que expõe a população a um risco inaceitável <sup>26,27</sup>. A produção de antibióticos adulterados ocasiona falha terapêutica,



**Figura 1.** O ciclo da assistência farmacêutica <sup>1</sup>.

e suas concentrações subterapêuticas propiciam a seleção de bactérias resistentes <sup>28</sup>.

O uso inadequado dos antimicrobianos também é favorecido pela produção e comercialização dos mesmos em embalagens com número de doses em desacordo com o necessário para o tratamento padrão, ocorrendo o cumprimento parcial da prescrição médica. A falta de integração da indústria com os estudos de vigilância epidemiológica da resistência bacteriana dificulta o desenvolvimento de fármacos compatíveis com os padrões de sensibilidade/resistência de patógenos importantes <sup>8,11,12,20</sup>.

#### **Seleção**

É o processo de escolha de uma relação de medicamentos adequada à assistência farmacêutica de uma determinada região ou instituição. Para isto, devem ser levados em conta: perfil nosológico da região ou instituição, eficácia dos medicamentos escolhidos, relação custo/benefício e risco/benefício <sup>1,24,29,30</sup>.

A capacitação insipiente dos profissionais envolvidos na seleção de antimicrobianos, aliada à escassez de protocolos específicos de tratamento, contribui para a elaboração de seleções "extravagantes", que aumentam os custos da terapia, ou de seleções equivocadas, que não demonstram plena cobertura das principais doenças infecciosas <sup>7,11,24,29</sup>.

#### **Programação**

É um conjunto de atividades destinadas a determinar as necessidades nosológicas e compatibilizá-las com os recursos disponíveis, para garantir o acesso da população à terapêutica medicamentosa em quantidade e qualidade adequada <sup>24,30</sup>.

Os antimicrobianos estão entre os itens mais prescritos na atenção primária <sup>4</sup>. Na ocorrência

de ruptura de estoque dos mesmos, no serviço público, o resultado pode ser o fornecimento de quantidade insuficiente para o tratamento ou mesmo o não fornecimento. Dessa forma, ocorrerá o tratamento parcial ou mesmo o não tratamento, se o paciente não tiver condições de comprar o antimicrobiano <sup>8</sup>.

A ruptura de estoque altera o perfil de utilização dos antimicrobianos também pelos prescritores, podendo contribuir para modificações no perfil de sensibilidade/resistência das bactérias, inclusive favorecendo surgimento de resistência cruzada entre antibióticos da mesma classe <sup>14,31</sup>.

### **Aquisição**

Designa o conjunto de atividades articuladas que visa garantir o abastecimento dos medicamentos selecionados, em quantidade e qualidade adequadas, viabilizando a racionalização da terapêutica através da oferta regular dos produtos <sup>24,26,28</sup>. O principal problema da aquisição de medicamentos no serviço público é a ponderação do binômio qualidade-custo <sup>26</sup>.

A utilização do critério menor preço para julgamento dos fornecedores no serviço público, tem ocasionado aquisição de medicamentos de qualidade duvidosa, comprometendo a evolução da terapêutica <sup>26,29</sup>. E no mercado brasileiro há uma insegurança quanto à real bioequivalência entre medicamentos similares <sup>27,32</sup>. Como assegurar, então - no caso dos antimicrobianos - que uma variação na resposta terapêutica seja resultado de condições peculiares - como a resistência bacteriana - e não atribuível à provável bioinequivalência entre os medicamentos utilizados?

### **Armazenamento**

São as atividades destinadas a proteger os medicamentos e correlatos contra os riscos de alterações físico-químicas e microbiológicas, garantindo a qualidade e a segurança dos mesmos durante o período de estocagem <sup>1,24</sup>. Um antimicrobiano, mal armazenado no estabelecimento farmacêutico ou no domicílio do paciente poderá perder parcial ou mesmo totalmente sua integridade física ou química. Dessa forma, poderá ser ineficaz para erradicar a infecção, mas ainda assim, suas concentrações subterapêuticas poderão propiciar a seleção de bactérias resistentes <sup>3,28,29</sup>.

### **Distribuição**

É o conjunto de atividades que visa garantir, aos diferentes níveis de atendimento de saúde,

a recepção de medicamentos programados, nos prazos determinados, em quantidade e qualidade adequadas, para o atendimento da demanda no momento da dispensação <sup>1,29</sup>. A principal consequência de falhas nesta etapa é restrição do acesso aos antimicrobianos pelo paciente, levando ao tratamento parcial, ausente ou inadequado, persistindo o quadro infeccioso <sup>2,5,28,33</sup>.

### **Prescrição**

É o processo de escolha e indicação de um tratamento adequado para o paciente, mediante um diagnóstico preciso e fundamentado na avaliação dos aspectos fisiopatológicos do paciente <sup>3,24,30</sup>. A deficiência no conhecimento dos prescritores sobre as doenças infecciosas leva à utilização de antimicrobianos sem necessidade, tratamento com fármacos de última geração, tratamento por tempo prolongado, farmacoterapia essencialmente empírica e uso exagerado de associações de antimicrobianos <sup>4-6, 8,12,15,20,28,29,34</sup>.

Outros fatores importantes também levam à prescrição inadequada de antimicrobianos: diagnóstico incerto; pressão do paciente para que sejam prescritos antimicrobianos; diferenças no julgamento clínico (relacionadas à instituição de terapia ou de profilaxia e à escolha do antimicrobiano adequado) e dúvidas quanto à duração ideal do tratamento <sup>12,20,23,34</sup>.

As informações fornecidas pela indústria farmacêutica aos médicos sobre a utilização dos antimicrobianos nem sempre são confiáveis. Infelizmente, este é, atualmente, um dos principais meios de informação dos prescritores <sup>25,28,29,33</sup>. O prescritor nem sempre é capaz de informar o paciente sobre a doença ou cirurgia, a necessidade do tratamento correto e as consequências do tratamento inadequado <sup>8,9,15,32,35</sup>.

### **Dispensação**

É o momento em que o usuário recebe o medicamento e obtém, através de profissional habilitado, orientações sobre seu uso correto. É revisada a prescrição médica e são estabelecidas condições para o acompanhamento da evolução da terapêutica adotada <sup>30,36</sup>.

Tal como ocorre com os prescritores, no ato de dispensação dos antimicrobianos, muitas vezes os dispensadores (atendentes de farmácia e farmacêuticos) não são capazes de transmitir, ao paciente, esclarecimentos sobre a doença a ser tratada e a importância da adesão ao tratamento. Nem sempre a prescrição médica é revisada, o que diminuiria possíveis erros de dose ou de indicação terapêutica para o antimicrobiano

prescrito. Além disso, orientações sobre a administração e a conservação doméstica do antimicrobiano muitas vezes são também omitidas ou dadas de maneira insuficiente<sup>8,9,21,24,30,37-40</sup>.

Um estudo avaliou a capacidade dos pais em fornecer a dose correta de preparações líquidas contendo antibióticos a seus filhos, e se os erros podem ser diminuídos através da educação. Concluiu-se que a educação pode diminuir enormemente o erro de dose<sup>41</sup>.

Nos hospitais, a falta de informação disponível para a enfermagem é responsável por vários eventos adversos, tais como administração intravenosa de fármacos incompatíveis, fazendo com que a terapêutica seja ineficaz, o que é grave, principalmente no caso de infecção por bactéria multirresistente<sup>6,29,31</sup>.

Aspectos sobre a estabilidade dos antimicrobianos também devem ser enfatizados para o paciente, especialmente sobre preparações extemporâneas reconstituídas, colírios, gotas nasais e otológicas e frascos de soluções e suspensões orais que já se encontrem abertos. É freqüente o armazenamento dessas preparações, depois de abertas e subutilizadas, no domicílio do paciente, que acredita poder utiliza-las futuramente. Porém, preparações líquidas depois de abertas, rapidamente perdem sua estabilidade físico-química, além de sofrerem contaminação microbiológica, tornando-se ineficazes. Assim, preparações líquidas devem ser utilizadas o mais breve possível, sendo descartadas eventuais "sobras"<sup>29,40</sup>.

### ***Ações para solução dos problemas apresentados***

As ações regulatórias devem ser intensificadas, para garantir o cumprimento das boas práticas de fabricação dos antimicrobianos. As indústrias devem melhorar seus laboratórios de controle de qualidade, ou fazer convênios com universidades para a realização de testes que garantam a qualidade de seus produtos<sup>11,42</sup>.

A bioequivalência entre medicamentos de referência, genéricos e similares também deve ser garantida por meio de ensaios específicos<sup>11,28,34,43</sup>.

Deve-se coibir o registro de antimicrobianos associados a antiinflamatórios, mucolíticos ou com outros antimicrobianos, exceto aqueles em que a associação é comprovadamente eficaz<sup>12</sup>.

Devem ser intensificadas as ações de vigilância epidemiológica de forma que o setor produtivo possua informações oportunas sobre os padrões de resistência de patógenos importan-

tes e sobre as deficiências do arsenal de antimicrobianos para a saúde pública<sup>11,12,20</sup>.

Faz-se necessária a elaboração de protocolos de tratamento dos principais tipos de doenças infecciosas e para profilaxia cirúrgica<sup>1,7,22,34,35</sup>. Comitês científicos multidisciplinares, formados por representantes dos órgãos públicos de saúde, universidades e profissionais de saúde seriam responsáveis por esta ação<sup>6,8,12,20,44</sup>.

Deve ser elaborada uma lista de antibióticos de uso restrito, levando-se em conta o custo do tratamento, o potencial de induzir resistência, a toxicidade e os padrões de sensibilidade dos germes<sup>7,20,21,29</sup>. Estes antimicrobianos seriam utilizados somente em caso de falha da terapia clássica ou na vigência de cepas multirresistentes<sup>7,10,20,44</sup>.

É necessário monitorar os padrões de uso dos antimicrobianos. Assim, poderá ser notado o impacto das medidas implementadas e também serão avaliadas as variações nas taxas de resistência<sup>6,7,11,12,14,23,32</sup>.

A capacitação de todos os profissionais envolvidos nas etapas do ciclo da assistência farmacêutica, bem como daqueles responsáveis pela elaboração das políticas de saúde, é essencial. Contribui para a sensibilização dos profissionais perante o problema da resistência bacteriana, motivando seu comprometimento com a busca e a execução de ações para conter a franca expansão desse fenômeno<sup>12,20,24,33,37,42,44</sup>.

A comunidade científica deve efetuar investigações sobre os padrões de resistência bacteriana e disseminar as informações entre os profissionais de saúde pública, indústria e outros. Além disso, as técnicas laboratoriais em microbiologia clínica deveriam ser revisadas, permitindo um diagnóstico confiável<sup>6,8,11,12,27,36,37</sup>.

Os antimicrobianos essenciais para o tratamento das doenças infecciosas mais importantes devem estar disponíveis para a população, para que o tratamento seja cumprido da melhor forma possível. As listas de antimicrobianos padronizados em cada região ou instituição devem ser periodicamente revistas e modificadas quando necessário. Os mecanismos de programação, aquisição, armazenamento e distribuição no serviço público devem ser repensados, de modo a garantir o acesso da população a antimicrobianos na quantidade adequada e com qualidade confiável<sup>2,4-6,9,24,33,42</sup>. Essas ações de garantia de acesso são essenciais, já que as doenças infecciosas constituem, na atenção primária, uma das principais causas de procura por cuidados médicos<sup>5,8</sup>.

Além disso, o fornecimento regular dos antimicrobianos selecionados implica em uma melhor adesão dos prescritores aos protocolos de tratamento de infecções bacterianas existentes na região ou instituição<sup>7,14,15,31,45</sup>.

Quanto ao aspecto da viabilidade ações propostas, depende-se fundamentalmente de vontade política. A indústria farmacêutica exerce um grande poder na economia brasileira, mas o Estado deve assumir sua função regulatória, na tentativa de conter as arbitrariedades deste setor. A vigilância sanitária deve ser aprimorada, no sentido de conhecer as inovações tecnológicas do setor produtivo e estar preparada para desempenhar seu papel fiscalizador<sup>8,9,36,42,43</sup>.

O cumprimento integral do tratamento com antimicrobianos deve ser enfatizado, para consolidar o uso correto do medicamento. Apenas na vigência de reação adversa grave ou de reação de hipersensibilidade há justificativa para a interrupção do tratamento, mas não sem antes entrar em contato com o prescritor<sup>8,9,24,32</sup>.

Para que ocorra a educação do paciente é necessária uma mudança cultural na educação

dos formadores de opinião - prescritores e dispensadores. A atenção ao paciente deve ser executada de maneira mais integrada, para que o paciente compreenda a importância de sua participação no sucesso do tratamento, ao utilizar o antimicrobiano de maneira correta<sup>8,9,12,20,45</sup>.

## CONCLUSÃO

Concluimos que a utilização correta dos antimicrobianos, produzidos com qualidade e indicados para uma condições clínicas bem estabelecidas, pode prolongar sua vida útil, retardando o desenvolvimento da resistência bacteriana. As ações de assistência farmacêutica influenciam bastante o uso dos antimicrobianos, sendo fundamental a garantia da qualidade no desenvolvimento de todas as suas etapas.

**Agradecimentos.** Agradecemos aos colegas do Departamento de Farmácia Social da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais e a todos os que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Perini, E., J.A.A. Dupim, R.E. Righi, R.M.C. Silva, W.F. Silveira, S.O. Diniz & V.L. Bontempo (1996) "A assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde de Minas Gerais: avaliação e alternativas para reorientação". Belo Horizonte: CEMED/ Faculdade de Farmácia da UFMG, relatório de pesquisa.
- Cosendey, M.A.E., J.A.Z. Bermudez, A.L.A. Reis, H.F. Silva, M.A. Oliveira & V.L. Luíza (2000) *Cad. Saúde Pública* **16**: 171-82.
- Milagres, L.G. "Reorganização da assistência farmacêutica no município de Patos de Minas - MG". (2000) Belo Horizonte: Curso de Especialização em Saúde Pública - área de concentração: medicamentos, UFMG, monografia
- Abrantes, P.M. (2003) "Estudo da prescrição de antibacterianos de uso sistêmico em unidades da Gerência de Saúde Centro Sul (GERSA CS) - Belo Horizonte - MG". Belo Horizonte: Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas, UFMG, Tese.
- Farias, A.D., M.A.A. Cardoso, A.C.D. Medeiros, L.F. Belém & M.O.S. Simões (2007) *Rev. Brás. Epidemiol.* **10**: 149-56.
- Marques, D.C. & P. Zucchi (2006) *Rev. Panam. Salud Publica* **19**: 58-63
- Marra, F., D.M. Patrick, R. White, H. Ng, W. R. Bowie & J.M. Hutchinson (2005) *J. Antimicrob. Chemother.* **55**: 95-101.
- Menezes, F.G., P. Nicolini, J.W.L. Nascimento & K.V. Greco (2006) *Ciência & Saúde Coletiva* - Disponível em: <http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br>. Acesso em 2007.
- Oliveira. A.O.T., C.F. Pedroso, M.D. Miguel, D.P. Monstrucchio, S.M.W. Zanin & D. Dornelles (2004) *Visão Acadêmica* **5**: 7-14.
- Mevius, D.J., M. J. W. Sprenger & H. C. Wegener (1999) *Intern. J. Antimicrob. Agents* **11**: 101-5
- Norrby, R., C.E. Nord & R. Finch (2005) *Lancet Infect. Dis.* **5**: 115-9.
- OPAS (1999) *Rev. Panam. Salud Publica* **6**: 437-9.
- Tavares, W. (1999) "Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfeciosos". São Paulo: Atheneu .
- Hernandez, R.N. (1998) *Rev. Cub. Med. Mil.* **27**: 34-8.
- Kunin, C.M., K.S. Johansen, A.M. Worning & F.D. Daschner (1990) *Rev. Infect. Dis.* **12**: 12-8.
- Tenover, D.A. (2001) *Clin. Infect. Dis.* **33**: S108-5.
- Travers, K. & M. Barza (2002) *Clin. Infect. Dis.* **34**: S131-4.
- Fauci, A.S. (2001) *Clin. Inf. Dis.* **32**: 675-85.

19. File Jr. T.M. (2002) *Clin. Inf. Dis.* **34**: S17-26.
20. OPAS (2001) *Rev. Panam. Salud Publica* **9**: 123-7.
21. Williams, R.J. & D.L. Heymann (1998) *Science* **279**:1153-4.
22. López-Vidal, Y., M.S. Rangel-Frausto & J.J. Calva (1998) *Rev. Investig. Clin.* **50**: 19-24.
23. Oliveira, T.C. & M.L.M. Branchini (1995) *J. Bras. Med.* **69**: 38-42.
24. Flexa, B.S.C. (1982) "*Indústria Farmacêutica no Brasil: condições históricas de existência e reprodução*". Brasília: Programa de Pós Graduação em Ciências Sociais, UnB, Tese.
25. Dupim, J.A.A. (1999) "*Assistência farmacêutica - um modelo de organização*". Belo Horizonte: Segrac.
26. Luíza, V.L., C.G.S.O. Castro & J.M. Nunes (1999) *Cad. Saúde Pública* **15**: 769-76.
27. Maurice, J. (1992) *British Med. J.* **304**: 1398.
28. Pádua, L.O. (2003) "*Antibioticoprofilaxia da endocardite bacteriana em procedimentos realizados na Odontologia*". Belo Horizonte: Curso de Especialização em Saúde Pública - área de concentração: medicamentos, UFMG, monografia.
29. Gomes, M.J.V.M. & A.M.M. Reis (2000) "*Ciências farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar*". São Paulo: Atheneu.
30. Perini, E. (2003) "*Assistência farmacêutica: fundamentos teóricos e conceituais*". In: Acurcio, F. A. (org.). "*Medicamentos e Assistência Farmacêutica*". Belo Horizonte: COOPMED.
31. Manenti, S., A.B. Chaves, R.S. Leopoldino & K.G. Padilha (1998) *Rev. Esc. Enferm. USP* **32**: 369-76.
32. MacDougall, C. & R.E. Polk (2005) *Clin. Microbiol. Rev.* **18**: 638-56.
33. Acurcio, F.A. (org.). (2003) "*Medicamentos e Assistência Farmacêutica*". Belo Horizonte: Coopmed.
34. Moellering Jr., R.C. (2001) *Clin. Infect. Dis.* **33**: S108-15.
35. Dajani, A.S. (1996) *Pediatrics* **97**: 976-80.
36. Brasil (1998) Ministério da Saúde. Portaria GM 3916. *D.O.U.*, Brasília, 31/10/1998.
37. Balkrishnan, R. & C.D. Furberg (2001) *J. Int. Med.* **250**: 271-9.
38. Centopoulos-Ioannidis, D.G., I.D. Koliofoti, I.C. Koutroumpa & I.A. Giannakakis (2001) *Clin. Inf. Dis.* **33**: 76-82.
39. Giancomini, A., D.A. Kliemann, F.F. Tavares, G.U. Rodrigues & P.L. Coser (2001) *Pediatrics Moderna* **36**: 177-82.
40. Stratchonski, L.S., I.V. Andreeva, S.A. Ratchina, D.V. Galkin, N.A. Petrotchenkova, A.A. Demin, V.B. Kuzin, S.T. Kusnetsova, R.Y. Likhatcheva, S.V. Nedogoda, A.S. Belikov & I.A. Toropova (2003) *Clin. Infect. Dis.* **37**: 498-505.
41. McMahon, S.R., M.E. Rimsza & R. C. Bay (1997) *Pediatrics* **100**: 330-3.
42. Bonfim, J.R.A. & V.L. Mercucci (org.) (1997) "*A construção da política de medicamentos*". São Paulo: Hucitec-Sobravime, págs. 49-102.
43. Rosenfeld, S. (org.) (2000) "*Fundamentos da vigilância sanitária*". Rio de Janeiro: Fiocruz págs. 13-48.
44. Couper, M.R. (1997) *Clin. Inf. Dis.* **24**: 54-6.
45. Godshall, C.J. (2002) *Am. J. Surgery* **183**: 2-3.