

ADRIANA CRISTINA DE SOUZA GONÇALVES

**ANÁLISE DA ADEQUAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES
FARMACÊUTICAS DE ANTIMICROBIANOS SISTÊMICOS
PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES: ESTUDO EM DOIS
HOSPITAIS DE ENSINO**

BELO HORIZONTE

2006

ADRIANA CRISTINA DE SOUZA GONÇALVES

**ANÁLISE DA ADEQUAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES
FARMACÊUTICAS DE ANTIMICROBIANOS SISTÊMICOS
PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES: ESTUDO EM DOIS
HOSPITAIS DE ENSINO**

Trabalho apresentado ao “Curso de Especialização em Vigilância e Controle da Infecção Hospitalar” do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista

Orientador: Prof. Adriano Max Moreira Reis

BELO HORIZONTE

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
CURSO DE VIGILÂNCIA E CONTROLE DA INFECÇÃO HOSPITALAR

REITOR

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Jaime Arturo Ramirez

DIRETOR DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS

Profa. Tânia Mara Assis Lima

DIRETOR DE ENSINO PESQUISA E EXTENSÃO

Prof. Henrique Vítor Leite

COMISSÃO DE COORDENAÇÃO DIDÁTICA DO CURSO

Coordenadora: Profa. Maria Aparecida Martins

Sub-Coordenadora: Profa. Edna Maria Rezende

Membros: Profa. Adriana Cristina de Oliveira

Profa. Wanessa Trindade Clemente

Representante discente: Diana Gois da Costa Santos

BELO HORIZONTE

2006

Dedico este trabalho a todos os profissionais da área da saúde que se dedicam à atenção à criança e ao adolescente e que buscam uma melhoria na qualidade da assistência prestada a esses pacientes.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me dar forças para seguir em minha caminhada.

Aos meus pais, Zélia e Daniel, pelo amor e apoio incondicionais; a Dani e a Clau, pela força e amizade; e ao Flávio, pelo amor e companheirismo.

Aos colegas da Unidade Funcional Farmácia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e do Serviço de Farmácia do Centro Geral de Pediatria / FHEMIG pelo apoio e pela abertura para a realização deste trabalho.

Aos professores e colegas do curso CEVCIH pela ajuda mútua, troca de conhecimentos e amizade.

À professora Maria Aparecida Martins, coordenadora do curso, pelas sugestões na fase de estruturação do projeto, na elaboração do questionário de coleta de dados e pelo incentivo.

A Clarice Martins Caixeta, acadêmica de Iniciação à Pesquisa pela participação na elaboração deste trabalho, principalmente revisão da literatura e na coleta dos dados.

Ao professor Adriano Max Moreira Reis, meu orientador, pelas sugestões tão valiosas, pelo imenso apoio e incentivo.

E a todos que de alguma forma foram importantes na realização deste trabalho.

RESUMO

Por diversos motivos, não há ensaios clínicos com a participação de crianças, desse modo, não se tem avaliações sobre segurança e eficácia daqueles medicamentos que seriam ou são usados em crianças. Isso nos leva à afirmação de que não é recomendável o uso desses medicamentos nessa população. Os antimicrobianos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos para crianças e têm o potencial de modificar a microbiota do hospedeiro e do ambiente. A investigação da utilização de antimicrobianos é necessária, pois uma utilização inadequada ou o uso de medicamentos com informações escassas sobre a eficácia, sobre a segurança e sobre doses pode estar relacionado à falta de resposta terapêutica ou a maior risco de reações adversas, influenciando diretamente no tratamento das infecções em pacientes hospitalizados. São objetivos deste trabalho: identificar os antimicrobianos empregados em pediatria em dois hospitais; analisar o nível de informação sobre uso pediátrico e verificar se há disponibilidade de formulações farmacêuticas adequadas para pacientes pediátricos. Os relatórios de controle físico de medicamentos das farmácias estudadas foram pesquisados para identificação dos antimicrobianos utilizados. Os antimicrobianos foram classificados segundo a classificação anatômica terapêutica química. A disponibilidade de informação sobre a utilização pediátrica do antimicrobiano foi identificada na bula dos medicamentos de referência. A adequação dos medicamentos à faixa pediátrica foi determinada, empregando-se a dose recomendada na literatura nas bases de dados Drugdex e USP DI. Os dados foram digitados em banco de dados, elaborado no Epidata 3.1 e foi realizada a análise estatística através do SPSS versão 10.0. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG. Os antimicrobianos mais utilizados foram as penicilinas, seguidas de cefalosporinas e macrolídeos. Em, aproximadamente, 27% das bulas não havia nenhum tipo de indicação para faixa etária, enquanto que, em torno de 3,2% das bulas, havia indicação como “uso pediátrico”. Um total de 44% das bulas foram classificadas como inadequadas, em relação ao esquema de administração. A maioria das bulas (62%) não apresentava informação sobre segurança e efetividade da utilização dos medicamentos em pediatria. Já para 11% das bulas, havia informação de que o medicamento é contra-indicado para crianças. Para 93% (HC/UFMG) e 88% (HIIPII) dos medicamentos padronizados, o mercado nacional não apresentava opção adequada ao paciente pediátrico. Na prática clínica pediátrica, podemos destacar como problemas relacionados à farmacoterapia: carência de formulação oral, falta de formulações adequadas para uso pediátrico e carência de informações sobre medicamentos utilizados. A disponibilidade de informações sobre o medicamento é essencial para a prescrição racional de antimicrobianos. Algumas das consequências da utilização irracional de antimicrobianos são o surgimento de microorganismos multirresistentes, a predisposição a infecções secundárias e a maior incidência de reações adversas.

Palavras-chave: Infecção hospitalar, antimicrobiano, formulações farmacêuticas, pediatria.

ABSTRACT

Pediatric pharmacotherapy requires a variety of drug dosage forms suited to different stages of child development. The aim of this study was to identify the antimicrobial drugs used in the pediatric units of two hospitals and to examine whether the drug dosage forms used were really suitable for pediatric patients. The antimicrobial drugs were identified through the computerized system of hospital dispensaries. The medicines were analyzed regarding the need of transform or split drug dosage form and the amount wasted. A total of 92.7% of medicines analyzed were inappropriate for use with a preterm neonate, 82.5% were unsuitable for a term neonate and 68.1% were unsuitable for infants. The lack of suitable formulations for these age groups may lead to more frequent compounding of drugs, hampering the correct use of medicines, especially parenteral drugs. A need of transform solid oral drug forms was identified. Such activities certainly increase the risk of drug contamination or inaccuracy of dose. The results showed a lack of pharmaceutical formulations of antimicrobial drugs suitable to be given to various pediatric age groups. Therefore, health authorities should ensure the availability of appropriate drug dosage forms for children in order to promote the rational use of drugs in pediatrics.

Key Words: pediatrics, dosage forms, hospital care, antimicrobial drug

LISTAS DE TABELAS

	Páginas
TABELA 1 - Distribuição dos fármacos anti-infecciosos utilizados nos dois hospitais estudados, segundo a classificação ATC, subnível 4	35
TABELA 2 - Distribuição das informações disponíveis nas bulas impressas dos medicamentos referência dos antimicrobianos utilizados nos dois hospitais estudados por indicação para faixa etária	36
TABELA 3 - Distribuição das informações constantes nas bulas dos medicamentos referência referente ao esquema de administração dos antimicrobianos utilizados nos dois hospitais analisados	37
TABELA 4 - Distribuição da classificação das informações presentes nas bulas dos medicamentos referência em relação à segurança e efetividade da utilização dos antimicrobianos em crianças e adolescentes	38
TABELA 5 - Porcentagem de disponibilidade de informações de interesse para farmacoterapia pediátrica em fontes terciárias da literatura referentes aos medicamentos utilizados nos hospitais estudados	39
TABELA 6 - Necessidade de adequação às faixas etárias dos medicamentos estudados	40

LISTA DE ABREVIATURAS

ANFARMAG – Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC – Anatômica Terapêutica Química
CCIH – Comissão de Controle de Infecção Hospitalar
CDC – Centro para Controle de Doenças
CEVCIH – Curso de Especialização em Vigilância e Controle de Infecção Hospitalar
CFF – Conselho Federal de Farmácia
CFM – Conselho Federal de Medicina
CTI – Centro de Terapia Intensiva
FHEMIG - Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
HIJPII – Hospital Infantil João Paulo II
HC/UFMG – Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
MS – Ministério da Saúde
ONA – Organização Nacional de Acreditação
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos
RN – Recém-nascido
SBRAFH – Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar
USP DI –United Stated Pharmacopeial Drug Information for Health Care Professional

SUMÁRIO

	Páginas
1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	
2.1 Aspectos da farmacoterapia pediátrica	14
2.2 Formulações farmacêuticas adequadas ao paciente pediátrico	17
2.3 Pesquisa de novos medicamentos pediátricos	20
2.4 Utilização de antimicrobianos em pediatria	25
2.5 Estudo <i>off label</i> com antimicrobiano	26
3 OBJETIVOS	
3.1 Objetivo Geral	29
3.2 Objetivos Específicos	29
4 MÉTODOS	
4.1 Desenho	30
4.2 Local do estudo	30
4.2.1 Hospital das Clínicas / UFMG	30
4.2.2 Hospital Infantil João Paulo II / FHEMIG.....	30
4.3 Coleta de dados	31
4.3.1 Perfil dos medicamentos utilizados	31
4.3.2 Informações disponíveis na bula impressa do medicamento referência	31
4.3.3 Transformação da forma farmacêutica e disponibilidade de alternativa farmacêutica no mercado	32
4.3.4 Análise das informações na literatura e adequação às faixas etárias	32
4.4 Análise estatística	33
4.5 Considerações éticas	33

5 RESULTADOS	
5.1 Perfil dos medicamentos utilizados	34
5.2 Informações disponíveis na bula impressa do medicamento referência	36
5.3 Transformação da forma farmacêutica e disponibilidade de alternativas farmacêuticas no mercado	38
5.3.1 Análise das informações na literatura e adequação às faixas etárias	39
6 DISCUSSÃO	41
7 CONCLUSÃO	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
APÊNDICES	61

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, vários estudos internacionais, realizados em unidades pediátricas hospitalares, têm descrito que aproximadamente 50% dos medicamentos prescritos são utilizados em condições não aprovadas pelas autoridades sanitárias para a população pediátrica. Esses resultados podem ser explicados, pelo menos em parte, pelas características da investigação clínica dos medicamentos utilizados em crianças e seu posterior registro. Em geral, os pacientes menores de 18 anos são excluídos dos ensaios clínicos que avaliam o efeito dos medicamentos e, por este motivo, na ausência de avaliação de segurança e eficácia, não é recomendável o uso desses medicamentos nessa população (CARRERAS et al., 2002).

A finalidade do registro é, justamente, assegurar que os medicamentos sejam comercializados somente após terem sido avaliados em relação à segurança, à qualidade e à eficácia. Quando um medicamento é prescrito fora destes parâmetros, o tratamento tende a ser baseado menos em dados confiáveis publicados, e mais em suposições e em extrapolações (BAVDEKAR & GOGTAY, 2005). A utilização de medicamentos sob as condições de uso descritas no registro assegura que sua eficácia e sua segurança foram comprovadas naquelas circunstâncias. A falta de ensaios clínicos realizados na população com idade inferior a 18 anos leva à inexistência de dados a respeito da correta utilização, eficácia e segurança nessa faixa etária. Muitas vezes se extrapolam os dados obtidos para a população adulta, que nem sempre são adequados, devido às particularidades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da população infantil (MARTÍNEZ, 2005). Apesar disso, o uso de medicamentos não autorizados ou *off label* em crianças está largamente difundido (BAVDEKAR & GOGTAY, 2005).

O conceito de medicamentos *não apropriados* para crianças envolve uma variedade de elementos e de critérios ainda não bem estabelecidos, de tal maneira que isto tem gerado, inclusive, superposição dos termos. Pode-se dizer, por exemplo, que o termo *não aprovado* (*not approved*) ou *não licenciado* (*unlicensed*) pode significar tanto medicamentos não aprovados para uso em geral, como medicamentos não aprovados para uso em crianças; ou ainda medicamentos contra-indicados para uso em crianças; ou até mesmo medicamentos produzidos ou modificados no hospital ou medicamentos sem dosagem específica para crianças. Ao lado disso, o termo *não padronizado* (*off label*) pode se referir aos medicamentos

que são prescritos de maneira diferente do descrito nos registros, no que se refere tanto à faixa etária, à dose, à frequência, como à apresentação, à via de administração ou à indicação para uso em crianças (CARVALHO et al., 2003).

Bavdekar & Gogtay (2005) apresentam conceitos semelhantes. Para eles, *medicamentos não autorizados* refere-se àqueles medicamentos que são utilizados em crianças sem que tenha havido autorização de comercialização para se usar neste grupo. Por outro lado, *medicamentos off label* refere-se àqueles medicamentos usados fora das condições do registro do produto, em termos tanto da dose, da idade do paciente, da via de administração, como em termos da indicação e da contra-indicação. Como se pode perceber, persiste, ainda, a necessidade de se estabelecer uma terminologia criteriosa e unificada.

Por muitos anos, as crianças têm sido excluídas dos testes clínicos realizados durante o processo de autorização de comercialização; pois a sociedade e as pessoas que fazem as leis consideram ser prudente não expor crianças a fármacos para os quais a segurança e eficácia não estejam estabelecidas. Isso resulta em medicamentos sendo comercializados sem informações sobre segurança e eficácia. A preocupação da sociedade de proteger as crianças dos estudos clínicos tem resultado em um número muito maior de crianças sendo expostas aos medicamentos sem conhecimento da relação risco benefício (BAVDEKAR & GOGTAY, 2005). Isto ocorre porque a necessidade de tratar o paciente leva à utilização de medicamentos *off label* e não autorizados (MARTÍNEZ, 2005). Também, tal exposição na prática clínica não produz dados significantes que podem ser generalizados, pois os que prescrevem não relatam o uso de medicamentos *off label* ou não autorizados. Isto não é surpreendente e, agora, o dilema fundamental é as crianças devem ser protegidas dos estudos de medicamentos ou é importante avaliar adequadamente medicamentos em crianças antes que eles sejam utilizados na prática pediátrica? O mais sensato é decidir em favor do último (BAVDEKAR & GOGTAY, 2005).

Historicamente, a indústria farmacêutica apresenta menos entusiasmo para conduzir testes clínicos em crianças porque são mais caros e de condução logisticamente mais desafiadora. O fato é que a parcela pediátrica do mercado é minúscula quando comparada ao mercado adulto e isso também atua como um fator desestimulante. A não disponibilidade de formulações pediátricas é uma razão comum para o uso de medicamentos não autorizados. Crianças jovens requerem preparações líquidas e comprimidos dispersíveis. Para muitos fármacos, inclusive

antimicrobianos, tais preparações não estão disponíveis. Portanto, dispersões extemporâneas na forma de comprimidos triturados ou cápsulas abertas para fazer suspensão do conteúdo é recorrido a fim de produzir uma preparação líquida que uma criança possa ingerir (BAVDEKAR & GOGTAY, 2005).

Os antimicrobianos são agentes farmacológicos com uma característica própria e única, que os diferencia dos demais fármacos existentes. Atuando na célula microbiana, podem modificar a microflora do hospedeiro e do ambiente. O uso racional de antimicrobianos envolve, pois, a escolha do agente adequado, na posologia correta e com menor risco de efeitos colaterais e custos. Todo antimicrobiano exerce algum efeito na flora do hospedeiro, mesmo quando usado adequadamente. Além do aumento dos efeitos adversos, o uso irracional leva a uma seleção de flora com características de alta resistência; ocorre, secundariamente, mudança drástica de flora hospitalar. Desse modo, eles podem trazer conseqüências danosas a todo ecossistema hospitalar. O uso criterioso dos antibióticos previne a emergência de bactérias resistentes e proporciona uma redução na pressão de seleção de microrganismos resistentes (MARTINS, 2001; COUTO, 2003).

Em unidades pediátricas, é essencial, pois, o uso racional desses fármacos; para alcançar esse objetivo, é necessário que os medicamentos sejam colocados à disposição da equipe de enfermagem em apresentações farmacêuticas adequadas a crianças e adolescentes das diversas faixas etárias. Desta forma, a equipe poderá administrá-los corretamente.

Do mesmo modo, são necessárias, também, investigações da utilização de antimicrobianos, pois uma utilização inadequada ou o uso de medicamentos com informações escassas sobre a eficácia, a segurança e as doses pode estar relacionado à falta de eficácia ou a maior risco de reações adversas, influenciando diretamente no tratamento das infecções em pacientes hospitalizados (MARTINS, 2001).

Dentro deste contexto, este estudo visou a identificar os antimicrobianos empregados na atenção a crianças e adolescentes, como também, avaliar a disponibilidade e a adequação para uso pediátrico das formulações farmacêuticas desses fármacos e as repercussões práticas na assistência hospitalar. Objetivou ainda identificar o nível de informação sobre a utilização pediátrica desses fármacos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos da Farmacoterapia Pediátrica

Problemas relacionados ao uso de medicamentos em pacientes pediátricos têm ocorrido frequentemente. Esses problemas poderiam ser minimizados se fossem feitos ajustes nas doses tomando-se como base a idade do paciente, considerando que o crescimento humano não é um processo linear e produz mudanças que afetam significativamente as respostas aos fármacos (KEARNS et al., 2003).

A faixa pediátrica representa um grupo de risco mais elevado, pois o número de efeitos indesejáveis, causados pelos fármacos nas crianças hospitalizadas, é três vezes maior do que aquele encontrado nos adultos (LEVINE et al., 2001).

Isso ocorre muitas vezes pelo uso de medicamentos não licenciados (*off label*) em pacientes pediátricos. Esta é uma prática comum nos hospitais, principalmente porque estudos farmacológicos e clínicos em crianças são relativamente escassos, por isso acaba-se aplicando a elas as observações obtidas em adultos. A falta de aprovação para o uso pediátrico não implica necessariamente que o medicamento seja contra-indicado, implica apenas que não há evidências suficientes para garantir os benefícios e riscos de seu uso nessa faixa etária (MELLO, 2004).

A fisiologia da criança difere da fisiologia do adulto em diversos aspectos, de modo que a absorção, a distribuição e a excreção previstas para um medicamento quando utilizado em um adulto podem ser alteradas no paciente pediátrico (MELLO, 2004; WALSON et al., 1993).

A absorção de um fármaco pode ser por via oral, via intramuscular, via transdérmica ou via retal; na criança, a via de administração mais utilizada é a oral. Vários fatores, contudo, interferem na absorção, como a velocidade no esvaziamento gástrico (menor em crianças abaixo de seis meses, particularmente nos prematuros); a motilidade intestinal (maior nos lactentes) e o pH gástrico elevado (devido à baixa secreção de ácido pela mucosa diminuindo a absorção entérica de determinados fármacos) (MELLO, 2004; CONROY et al., 2003).

A distribuição do fármaco na criança é diferente do adulto já que a primeira possui uma maior quantidade de água em relação à superfície corporal. Quanto mais nova e mais desnutrida for a criança, maior será a distribuição do fármaco em seu organismo. A razão água/lípido em crianças é elevada e dificulta a concentração de fármacos lipossolúveis, o que resulta em menor nível plasmático do fármaco, quando este é administrado com base no peso do paciente. A redução na quantidade de proteínas plasmáticas que se ligam aos fármacos aumenta a fração da forma livre do fármaco contribuindo para aumentar a sua toxicidade (MELLO, 2004; KEARNS et al., 2003).

A biotransformação é dificultada pela imaturidade dos sistemas enzimáticos hepáticos, principalmente, no recém-nascido prematuro. Esses sistemas, porém, já atingem níveis de eficácia significativa no primeiro mês de vida da criança. O metabolismo da maioria dos fármacos ocorre no fígado. As atividades de oxidases de função mista dependentes do citocromo P450 e de enzimas de conjugação são significativamente menores (50-70% dos valores dos adultos) no início da vida neonatal. O momento da atividade máxima depende do estado de maturação e do sistema enzimático específico. Devido à capacidade reduzida do recém-nascido em metabolizar os fármacos, muitos deles apresentam taxas de depuração lentas e prolongadas meias-vidas de eliminação (KOREN et al., 2003; KEARNS et al., 2003).

Na criança, o funcionamento renal só se completa aos sete meses de vida. Desse modo, a excreção é retardada até essa idade, o que altera de forma dramática o clearance plasmático de componentes com grande excreção renal. Portanto, o clearance é um importante determinante na seleção de um esquema de doses mais apropriado para cada idade (KEARNS et al., 2003; CONROY et al., 2003).

Todos estes fatores devem ser observados no momento de se estabelecer esquemas terapêuticos para atingir os efeitos desejados, para reduzir a toxicidade, garantir a eficácia dos medicamentos e promover o uso apropriado dos medicamentos em crianças (COSTA, 2005).

Em se tratando de medicamentos *off label*, esses conhecimentos acerca da absorção, distribuição, excreção e métodos de cálculo de doses são ainda muito incipientes e são escassas tanto a literatura nacional como a internacional sobre esse tema. Estima-se que em três quartos dos medicamentos prescritos nos Estados Unidos, não há informações sobre seu uso adequado em pediatria. Habitualmente, as informações sobre dosagens, biotransformação,

excreção e efeitos adversos em pacientes pediátricos não estão disponíveis quando o fármaco é liberado para comercialização (MELLO, 2004).

Para administrar os medicamentos com eficiência e exatidão, torna-se imprescindível que os profissionais responsáveis, direta ou indiretamente pelo ato, conheçam a complexidade dessa atividade que envolve desde a ação dos fármacos no organismo, bem como seus efeitos tóxicos, as vias de administração e a dosagem (MARTINS & FERRARI, 2005).

A maioria das doses é calculada individualmente e o método de maior exatidão é aquele que utiliza a área da superfície corporal. Esta reflete melhor o débito cardíaco, a necessidade de hidratação e a função renal em comparação ao método que utiliza apenas o peso do paciente. Entretanto, na prática clínica o emprego da superfície corporal, para cálculo da dose, é adotado para um número reduzido de fármacos, geralmente citotóxicos. Isso ocorre porque a superfície corporal pode elevar 1-2 % por dia e, portanto, exige ajustes frequentes. Poucas informações sobre doses, recomendando o emprego da superfície corporal, são publicadas, o que dificulta o uso do método. As doses baseadas no peso são mais empregadas. Todavia, é importante ter informações de doses estratificadas por faixa etária, especialmente para medicamentos de baixo índice terapêutico (CONROY et al., 2003).

Medicamentos pediátricos avaliados por estudos clínicos amplos e consolidados já apresentam a dose ajustada em função de peso ou superfície corporal da criança. Reajustes são necessários até o peso máximo de 25 a 30 kg; além deste peso utiliza-se a dose preconizada para adultos, pelo risco de calcular e administrar doses excessivas. Portanto, a dose máxima calculada não deve superar doses excessivas. A utilização da superfície corporal baseia-se no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/peso varia inversamente com a altura. Prefere-se a utilização da superfície corporal quando o peso da criança for superior a 10 Kg. Quando for inferior a esse valor, o próprio peso é utilizado. Assim, a dose dos medicamentos pediátricos geralmente é apresentada em mg/kg/dia ou mg/m²/dia (MELLO, 2004; CONROY et al., 2003).

A administração de medicamentos em pediatria deve ser realizada utilizando-se cálculos precisos das doses, o que garante o atendimento às reais necessidades da criança e da sua família e respalda, de forma ética, legal e humana, o exercício dos profissionais envolvidos com essa atividade (MARTINS & FERRARI, 2005).

Considerando-se a importância do uso de medicamentos na criança, particularmente dos *off label* e a escassez de literatura referente ao tema, deve-se investir sobremaneira nos estudos farmacológicos e clínicos em criança para que ao ser liberado, o fármaco já tenha um mínimo de confiabilidade e segurança no uso pediátrico (MELLO, 2004).

2.2 Formulações farmacêuticas adequadas ao paciente pediátrico

Na clínica pediátrica, muitas vezes, o foco para a determinação da posologia, dos efeitos clínicos e das reações adversas é a substância ativa. A formulação, contudo, é, também, fundamentalmente importante, porque determina, na prática, se a dose pode ser satisfatoriamente dispensada ao paciente. Além disso, deve-se, também, considerar os excipientes da formulação e a possibilidade de ocorrer qualquer efeito adverso a esse grupo etário potencialmente vulnerável (NUNN & WILLIAMS, 2005).

Diferentemente dos adultos (para os quais as formas farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos ou cápsulas serão aceitáveis para a maioria dos indivíduos), os pacientes pediátricos podem incluir neonatos, lactentes, crianças e adolescentes, e como tais, terão necessidades amplamente variadas. Raramente, produzir apresentações múltiplas de medicamento para diferentes idades, será comercialmente viável, e formulações líquidas, que podem ser administradas para uma ampla faixa de idades, apresentam particular desafio farmacêutico em termos de estabilidade e desenvolvimento farmacotécnico (NUNN & WILLIAMS, 2005).

Há várias razões para desenvolvimento de medicamentos em formas farmacêuticas adequadas. As mais importantes referem-se à medida precisa da dose e preservação das propriedades do fármaco. Muitos princípios ativos são muito potentes e requerem a exatidão da dose em micrograma ou miligrama para serem administrados. Para crianças, a quantidade do medicamento necessária para a dose varia com a idade e o peso. Os fármacos devem ser diluídos em um veículo que permita medidas da dose precisas e convenientes (NUNN & WILLIAMS, 2005; RAMA et al., 2005).

A farmacoterapia pediátrica exige uma variedade de formas farmacêuticas adequadas tanto às diferentes fases do desenvolvimento da criança como também às condições clínicas mais

frequentes em pediatria. É indispensável, pois, que estejam disponíveis, para uso imediato, medicamentos que apresentem faixas de concentração que permitam a administração correta de doses relacionadas à idade da criança (CONROY et al., 2003; NUNN & WILLIAMS, 2005).

A idade na qual a criança consegue deglutir comprimidos ou cápsulas é um fator de importância para a segurança delas, pois asfixias e inalações poderão ser evitadas. De fato, avanços na tecnologia farmacêutica resultaram no desenvolvimento de muitos tipos diferentes de comprimidos, tais como efervescentes, revestidos e orodispersíveis, e é tecnicamente possível que formulações de comprimidos apropriados poderiam estar disponíveis para crianças da maioria das idades; isto, porém, tem um custo (NUNN & WILLIAMS, 2005).

A investigação farmacêutica tem como intuito o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos direcionados à resolução de situações clínicas, integrando conhecimentos multidisciplinares. Para o farmacêutico que atua em unidades de atenção à criança deve-se acrescentar a isso a necessidade de dar resposta aos problemas biofarmacêuticos decorrentes da anatomofisiologia e das patologias próprias às diversas faixas etárias pediátricas (Rama et al., 2005). No tratamento desses doentes, a equipe de saúde recorre à utilização de medicamentos não licenciados para uso em pediatria e de medicamentos *off label*, isto é, medicamentos utilizados fora das indicações terapêuticas aprovadas. Essa é uma prática com elevado risco para a segurança e para a eficácia, por causa da ausência de informações acerca da estabilidade, solubilidade e biodisponibilidade das formulações adaptadas (Rama et al., 2005).

A falta de formas farmacêuticas adequadas, com que diariamente se debatem os profissionais de saúde que prestam cuidados às crianças e aos adolescentes, exige, pois, uma atenção premente e uma integração dos conhecimentos de todos os envolvidos nos cuidados de saúde, no sentido de dar solução ao dilema de quem prescreve, dispensa, prepara e administra medicamentos às crianças (RAMA et al., 2005).

Essa ausência de formulações apropriadas para uso em pediatria é descrita por vários autores. Esse problema leva o médico a prescrever a forma sólida fabricada para adultos e/ou crianças, adaptada para as necessidades do paciente infantil, que exige procedimentos tais como:

trituração de comprimidos e mistura com alimentos ou bebidas; abertura de cápsulas e mistura de pó em comidas, bebidas ou mesmo com outros medicamentos. Entre os riscos associados a estas adaptações, encontram-se: inexactidão de dose, contaminação durante a manipulação, incompatibilidades e interações (COSTA, 2005; NAHATA, 1999).

A disponibilidade de formas farmacêuticas apropriada virá facilitar a administração do medicamento, o cumprimento de tratamentos e evitará perdas desnecessárias reduzindo o custo do tratamento. Uma formulação ideal é aquela que pode ser facilmente preparada com operações simples, como reconstituição ou diluição, e administrada pelos familiares ou profissionais de enfermagem, e que tenha a concentração e o volume suficientes para obter a medida da dose adequada. É essencial, ainda, que possua sabor agradável, bem como seja resultado de dados científicos que respaldem a sua preparação e a determinação do prazo de validade. A forma farmacêutica mais apropriada para uso em pediatria é a líquida, devido à possibilidade de minimizar as características organolépticas indesejáveis, à facilidade na deglutição e administração e à presença de homogeneidade de dose (COSTA, 2005; KOREN, 2003).

No estudo de Peterlini, Chaud, Pedreira (2003), realizado em quatro unidades pediátricas de um hospital universitário de São Paulo, dos 41 tipos de medicamentos administrados por via intravenosa identificados, nenhum possuía apresentação direcionada ao atendimento de necessidades terapêuticas específicas de crianças. Nesse estudo, os antibióticos também foram os medicamentos mais utilizados.

No estudo de Tan (2003), uma grande quantidade de medicamentos que continham informação específica de dose pediátrica nas bulas, não apresentava formas farmacêuticas adequadas.

Segundo Bavdekar & Gogtay (2005), a ausência de formulações pediátricas é uma das razões para a utilização de medicamentos não autorizados. Para Peterlini, Chaud, Pedreira (2003), a falta de formulações e apresentações de medicamentos especificamente direcionados à faixa etária pediátrica, além de preocupante, constitui um desafio na busca de qualidade da assistência de enfermagem prestada à criança. Ocorre uma manipulação exagerada das soluções injetáveis, como consequência da falta de formulações específicas para pediatria e

devido à necessidade de administração de doses muito baixas de medicamentos. Essa manipulação excessiva pode aumentar os riscos de contaminação associados à terapia endovenosa.

2.3 Pesquisa de novos medicamentos pediátricos

Estudos realizados sobre padrões de utilização em crianças, embora ainda escassos, indicam que estas estão mais sujeitas ao consumo abusivo de medicamentos. Dos medicamentos aprovados pelo Food and Drug Administration (FDA), apenas de 20 a 30 % estão rotulados para uso pediátrico, o que reforça a preocupação com a utilização de medicamentos nessa faixa etária. Apesar de largamente utilizados, a avaliação do valor terapêutico e da relação risco/benefício em crianças, é ainda insuficientemente estudada, assim como o estabelecimento da dose adequada. A dificuldade no estabelecimento de parâmetros mais fidedignos decorre, em grande parte, das limitações técnicas e éticas relativas à participação de crianças e adolescentes em ensaios clínicos de medicamentos (MARTINS & FERRARI, 2005).

Diversas razões são apresentadas para justificar a carência de pesquisas clínicas em crianças. A primeira delas se assenta no aspecto econômico: o alardeado custo/benefício. Estudos realizados em crianças são considerados altamente custosos para um incerto e restrito mercado representado pelos pacientes pediátricos. A segunda razão apresentada é a dificuldade de identificação de um número de pacientes, razoável, que permita a obtenção de dados com significância estatística. Uma terceira razão está no longo tempo que um estudo pediátrico pode demandar. A quarta razão é a complexidade dos aspectos éticos presentes na pesquisa com crianças; e finalmente, a quinta razão é a escassez de pesquisadores qualificados na área pediátrica (SHIRKEY, 1999).

Para a aquisição de novos conhecimentos científicos é necessário haver experimentos, parte intrínseca da medicina. Não fazê-los, é expor as pessoas a procedimentos potencialmente perigosos; quando se trata de crianças a magnitude das conseqüências toma uma dimensão maior (MOTA, 1998).

A pediatria viveu, desde sua individualização, os dilemas do método experimental. Se para existir avanços científicos na área pediátrica são necessários experimentos utilizando crianças, o desafio ético é determinar as condições e os limites em que estas podem ser usadas em experimentos. As pesquisas geralmente envolvem riscos e incertezas, que raramente podem ser especificados com precisão ou eliminados completamente. Uma medida relevante é que a sociedade e os pais não podem, em pesquisas, expor as crianças a riscos maiores que os do seu dia a dia. Portanto, as condições sob as quais as crianças podem ser voluntárias para pesquisas, principalmente as ditas não terapêuticas, são mal definidas (MOTA, 1998).

O que se observa é a presença amplamente majoritária de crianças carentes hospitalizadas nos experimentos biomédicos, o que contraria aquilo que todas as normas éticas preconizam a respeito da proteção das pessoas mais vulneráveis. Quanto mais fatores de vulnerabilidade uma criança possui, mais possibilidades ela tem de ser utilizada em pesquisa (MOTA, 1998).

Se alguns repudiam qualquer justificativa ética para pesquisas em crianças normais, outros afirmam que também as crianças têm obrigações com o benefício da sociedade, o que justificaria sua utilização em pesquisas com risco mínimo. A Comissão Nacional para a Proteção de Seres Humanos em pesquisas Biomédicas e de Comportamento dos EUA considerou que pesquisas em crianças são necessárias e eticamente defensáveis, desde que cientificamente substanciadas e significantes, após estudos semelhantes em animais e adultos, se possível. Deveria haver privacidade, confidencialidade e seleção dos pesquisadores feita de maneira equânime e com o consentimento dos pais ou tutores. Além disso, não exceder os riscos mínimos (definido como a possibilidade e magnitude de lesão física ou psicológica ser igual à normalmente encontrada na vida cotidiana ou no exame médico ou psicológico ou na coleta de sangue ou urina) e as pesquisas com risco acima do mínimo só serem permitidas quando visassem o benefício direto das crianças do estudo. O procedimento sob investigação deveria ter um benefício previsto à criança tão favorável quanto outro tratamento alternativo conhecido. Essa comissão considerou também eticamente aceitáveis as pesquisas que representassem um pequeno aumento nos riscos mínimos, desde que o experimento estivesse de acordo com os cuidados atuais de saúde do paciente e pudesse beneficiar pessoas que sofrem dessa doença, desde que os pais estivessem seriamente engajados na decisão da participação da criança. Para participar de tais experimentos, as crianças, com mais de sete anos de idade, deveriam também dar seu consentimento (MOTA, 1998).

Atualmente é consensual que uma criança nunca deve ser submetida a experimentos que excedam os riscos ordinários da vida cotidiana, exceto se estes experimentos trouxerem a expectativa de beneficiá-la diretamente (MOTA, 1998).

Mitchell (1964) considera que um experimento utilizando crianças é justificado quando: é apropriadamente designado e com objetivos definidos; o risco não é maior que os ordinários à vida cotidiana; não causa dor ou grandes desconfortos à criança; os pais estão conscientes do que será feito, entendem a natureza do experimento e têm a oportunidade de recusar a participação de seus filhos; a informação desejada não pode ser obtida por experimentos em animais de laboratórios ou em adultos; haja pronunciamento favorável de um comitê julgador; e todos os métodos empregados, sempre que possível, tenham sido utilizados anteriormente em animais e em adultos voluntários. Uma abordagem prática comum usada por membros de comitês é perguntar se eles próprios autorizariam a participação de seus filhos na pesquisa em questão (MOTA, 1998).

Pacientes pediátricos merecem ter o mesmo acesso como os adultos aos medicamentos efetivos. Embora a exclusão de pacientes pediátricos dos testes clínicos com medicamentos é frequentemente baseada no desejo de proteger as crianças do risco de experimentação, o uso de medicamentos e doses não aprovadas em pacientes pediátricos deveria também ser considerado como experimentação. A ausência de estudos pediátricos resulta em escolhas inaceitáveis; ou os pacientes pediátricos têm medicamentos recusados para suas doenças ou os medicamentos são utilizados sem o benefício dos estudos rigorosos (FIP, 2000).

Para a maioria dos fármacos, os estudos clínicos em pacientes pediátricos deveriam ser iniciados após a disponibilidade de dados toxicológicos e após a obtenção de evidência dos efeitos em adultos (FIP, 2000).

A Resolução 251/97 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2002), que aprova as normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e outros testes diagnósticos, prevê que, além da inclusão do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) do responsável legal pelo menor de idade, também deve se levar em conta a manifestação da vontade por parte da criança (MARTINS & FERRARI, 2005).

Nas Diretrizes Éticas Internacionais para pesquisas Biomédicas envolvendo seres humanos (CIOMS, 1993), há um item específico referente às crianças. O item prevê, entre outras coisas, que as crianças não devem ser envolvidas em pesquisas que possam ser desenvolvidas igualmente em adultos. A recusa da criança em participar da pesquisa deve ser sempre respeitada, exceto quando, de acordo com o protocolo de pesquisa, a terapia que a criança venha a receber não tenha qualquer alternativa medicamente aceitável e as intervenções que propiciem benefícios terapêuticos devam ser, pelo menos, tão vantajosas para a criança, objeto da pesquisa, quanto qualquer alternativa disponível (MARTINS & FERRARI, 2005).

Apesar de serem consideradas incapazes juridicamente, crianças têm o direito de não serem objeto de estudo, se assim o desejarem. Defronta-se aqui com um dilema bioético: a importância da realização de ensaios clínicos em crianças e adolescentes e as limitações éticas com relação a tal participação. Como observa (MARTINS & FERRARI, 2005): “tanto no plano ético, quanto no plano científico, não se pode privar crianças de avanços terapêuticos, bem como não se pode administrar medicamentos sem que se disponha de conhecimentos suficientes”.

A Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP) faz algumas recomendações sobre estudos em crianças:

1- Para a maioria dos medicamentos com potencial uso pediátrico, o planejamento preliminar para estudos pediátricos deveria começar simultaneamente com o planejamento de estudos em adultos; contudo, estudos pediátricos não deveriam ser normalmente realizados enquanto não existir alguma evidência de segurança e eficácia em adultos.

2- Categorias de idade dos pacientes em estudos farmacocinéticos pediátricos deveriam ser baseadas nas diferenças de desenvolvimento do mecanismo de eliminação do medicamento, se conhecido. Categorias de idade em estudos farmacodinâmicos deveriam ser baseadas na idade em que os resultados finais alcançados possam ser medidos com confiança. Em neonatos, tanto a idade gestacional (idade estimada da concepção), quanto o peso deveriam ser considerados.

3- A dose inicial usada nos estudos pediátricos de farmacodinâmica deveria ser baseada na informação obtida dos estudos farmacodinâmicos em adultos e nas diferenças conhecidas no desenvolvimento farmacodinâmico e farmacocinético.

4- É necessária a harmonização internacional de requerimentos de pesquisa pediátrica entre as agências reguladoras, para facilitar o completo uso dos estudos pediátricos executados e o integral benefício desses estudos para todas as crianças.

5- Programas em farmácia clínica e farmacologia pediátrica devem estar disponíveis aos pesquisadores para que possam se qualificar para a condução dos estudos clínicos em pacientes pediátricos, pois estes estudos requerem habilidade e experiência.

6- Quando são desenvolvidos estudos com medicamentos em crianças, os efeitos potenciais no desenvolvimento endócrino e cognitivo e no crescimento deveriam ser considerados como um acréscimo à segurança exigida em relação aos adultos e os adequados períodos de tempo para duração das etapas deveriam ser incorporados no projeto dos estudos.

7- O apoio do público deveria ser obtido através da informação e da compreensão do processo envolvido no desenvolvimento de segurança e de eficácia de medicamentos para crianças, incluindo-se aí o papel dos testes clínicos pediátricos.

8- Aos pais ou responsáveis devem ser dadas informações suficientes para assinarem o consentimento informado para seus filhos participarem em pesquisa farmacêutica e, após eles terem dado o consentimento informado, as crianças em idade de compreensão (normalmente acima de sete anos) devem receber informação suficiente para que possam compreender o que estão fazendo, antes que a concordância seja solicitada; ambas as partes devem ser lembradas dos seus direitos de se retirar do estudo a qualquer momento.

9- Os métodos usados para solicitar e obter o consentimento e a aprovação para a criança participar na pesquisa farmacêutica deveriam ser transparentes.

10- Conselhos institucionais de revisão (comitês éticos) com atribuição de execução independente deveriam ser estabelecidos para assegurar que sejam observados os direitos dos pais e das crianças em pesquisas pediátricas farmacêuticas.

Na opinião de vários autores, o excessivo cuidado na proteção das crianças tem inibido o envolvimento de pacientes pediátricos em ensaios clínicos, o que leva as crianças à orfandade

terapêutica e à sua exposição a medicamentos não autorizados (COSTA, 2005; BAVDEKAR & GOGTAY, 2005; SHIRKEY, 1999).

O reconhecimento dessas dificuldades e limitações fez com que as principais agências reguladoras de medicamentos, a Food and Drug Administration (FDA) e a European Agency of Evaluation of Medical Products (EMA) promovessem ações para estimular o desenvolvimento de medicamentos para uso em pediatria (BAVDEKAR & GOGTAY, 2005).

Verifica-se, portanto, a necessidade de uma reflexão mais aprofundada, que abarque não apenas questões técnicas, mas também questões éticas, visto que, do ponto de vista técnico, já está demonstrado que a criança “...não é um adulto em miniatura, e sim um ser humano em formação, com características próprias que vão determinar o metabolismo dos medicamentos utilizados no organismo” (MARTINS & FERRARI, 2005).

2.4 Utilização de antimicrobianos em pediatria

A seleção de uma terapia apropriada com anti-infecciosos pode ser desafiadora para os pediatras. Não é suficiente conhecer o provável patógeno causador da infecção e qual antibiótico tem tido sucesso no passado. É necessário também conhecer os padrões de resistência ao antimicrobiano e o efeito que o tratamento poderia ter na promoção do desenvolvimento de resistência em pacientes específicos (imunossuprimidos) e na população em geral. Pode ser difícil também a determinação de doses apropriadas de antimicrobianos para crianças. Estudos clínicos que avaliam a farmacocinética dos antimicrobianos em neonatos (desde extremo baixo peso até a termo), lactentes e crianças são poucos, em número, se comparados com estudos realizados em adultos. Frequentemente, as doses são obtidas por extrapolação por dados obtidos em pesquisas com adultos. A relevância clínica de compreender como efetivamente o antibiótico inibe ou mata os patógenos no sítio de infecção tem sido integrada apenas recentemente nas investigações clínicas conduzidas em adultos. Ao escolher um antimicrobiano, os seguintes fatores são os mais importantes a serem considerados:

- Microbiologia: quais são os mais comuns organismos causadores da infecção? Qual o perfil de susceptibilidade do antimicrobiano na instituição? Já existe algum mecanismo de resistência presente no patógeno?

- Farmacodinâmica: o tratamento com o agente resultaria no tipo de exposição conhecida para otimizar o efeito biológico desejado sobre os patógenos?
- Farmacocinética: baseado no esperado a respeito da absorção, do metabolismo, da eliminação e da distribuição do fármaco no sítio de infecção, quais são a via e dose do fármaco a ser prescrita?
- Hospedeiro: quais são os fatores do patógeno que poderiam afetar a seleção do fármaco e a dose?
- Reações adversas ao antimicrobiano: existem efeitos colaterais que poderiam afetar a relação risco/benefício da terapia? (PONG, 2005).

Nas duas últimas décadas, um aumento no uso de antibióticos tem resultado em custos de mais de bilhões de dólares anualmente nos Estados Unidos, com até quatro bilhões usados para tratamento de infecções hospitalares devido à resistência bacteriana. Em crianças, os antibióticos estão entre os medicamentos mais comumente prescritos. Aproximadamente, 35% das crianças internadas em hospitais recebem antibióticos. Em geral, quase a metade de todos os antimicrobianos prescritos é prescrita de forma inapropriada. As razões para a preocupação sobre o uso excessivo de antimicrobianos estão no aumento de cepas resistentes, nas reações adversas e nos gastos excessivos (POTOCKI et al., 2003).

2.5 Estudo *off label* com antimicrobiano

De acordo com estudo realizado por Turner et al. (1999), as reações adversas a medicamentos são mais frequentes com a utilização de medicamentos *off label* ou não autorizados.

Conroy et al. (2000) avaliaram a extensão do uso de medicamentos não autorizados e *off label* em crianças em cinco hospitais de cinco países da Europa. Mais da metade das crianças (67%) recebeu um medicamento não autorizado ou *off label* durante a permanência no hospital. A categoria mais comum de medicamento *off label* foram a frequência e a dose em três dos cinco países. Jong (2001) também encontrou valores semelhantes no estudo que foi realizado em quatro hospitais, na Holanda, durante o período de 5 semanas. Em 1414 (66%) das 2139 prescrições, os medicamentos foram classificados como não autorizados ou *off label*. Dos 435 pacientes-dia, 392 apresentavam prescrições que continham medicamentos não autorizados ou *off label*.

Segundo Carreras et al. (2002), os medicamentos antimicrobianos de uso sistêmico foram os mais consumidos no estudo realizado em um hospital universitário pediátrico, em Barcelona, durante o ano de 1997. No hospital avaliado, 28% dos medicamentos utilizados eram não autorizados e 9% eram *off label*.

Um estudo realizado por Lifshitz et al. (2002), em Israel, constatou que 15,5% das prescrições de pacientes pediátricos, em seis clínicas de atenção primária, apresentavam medicamentos não apropriados para uso pediátrico, sendo que 0,3% eram *off label* e 99,7%, não autorizados. Dentre os medicamentos *off label* mais prescritos estavam antimicrobianos, como a amoxicilina e a amoxicilina + ácido clavulânico.

Segundo Cuzzolin, Zaccaron, Fanos (2003), a principal razão para o uso de medicamentos *off label* e não autorizados seria a falta de medicamentos e de formulações apropriados para uso pediátrico, particularmente antibacterianos sistêmicos, antiasmáticos e analgésicos.

Schirm, Tobi, de Jong-van den Berg (2002) realizaram um estudo na Alemanha em que foi constatada uma maior proporção de medicamentos *off label* na faixa etária entre um e dois anos.

Outros autores, Conroy, Newman, Gudka (2003), constataram que, em um estudo realizado com todos os pacientes pediátricos oncológicos, em um Centro Médico da Inglaterra, por um período de quatro semanas, 21% (119 prescrições) do total das prescrições (569 prescrições) foram *off label* em termos da dose prescrita. Trinta e dois casos foram devidos ao Sulfametoxazol + trimetoprima, tendo sido prescrito para profilaxia de pneumonia por *Pneumocystis carinii* três vezes por semana (às segundas, às quartas e às sextas-feiras). Os dados registrados estabelecem que a administração deveria ser em dias consecutivos. Outro exemplo inclui doses mais elevadas de nistatina suspensão, como profilaxia contra infecção por Cândida, de acordo com as recomendações do grupo de Estudo de Crianças com Câncer, do Reino Unido. Além disso, doses mais elevadas que as licenciadas de gentamicina foram requeridas para alcançar concentrações séricas terapêuticas. Este estudo constatou que o uso *off label* foi mais comum com antibióticos e agentes antieméticos.

No estudo de Ekins-Daukes et al. (2004), que avaliou a utilização de medicamentos em crianças em centros de atenção primária, os antibióticos foram os medicamentos *off label*

mais prescritos. Destes medicamentos, de 80 a 95% (de acordo com as faixas etárias pediátricas) foram prescritos com doses menores que o recomendado.

Segundo o estudo de Bajcetic et al. (2005), realizado na unidade de internação de cardiologia de um hospital de Belgrado (Sérvia e Montenegro), quase a metade do número total de medicamentos prescritos foi de medicamentos cardiovasculares, seguidos por anti-infecciosos gerais. Neste estudo a maioria de prescrições *off label*, no que se refere à idade (61,92%), foi de medicamentos anti-infecciosos.

Carvalho et al. (2003), em uma investigação realizada em unidade pediátrica de tratamento intensivo em hospital universitário do sul do Brasil identificou, entre os medicamentos não licenciados mais frequentes utilizados no hospital, a ampicilina associada com sulbactam.

Segundo Pereira et al. (2005), 36% das prescrições para crianças atendidas em uma unidade básica de saúde em Santa Catarina, possuíam antibacterianos. Avaliando a dose dos antimicrobianos prescritos, 29,7% estavam acima e 13,9% abaixo da dose farmacológica recomendada pela literatura. Os resultados do referido trabalho confirmam a grande incidência de prescrições com antibacterianos em pediatria e, além disso, ressaltam-se as divergências posológicas com a literatura, que podem contribuir para o surgimento de resistência bacteriana ou toxicidade.

Em outro estudo nacional, realizado em hospital pediátrico de referência do nordeste, detectou-se que os antibacterianos estão incluídos entre os principais medicamentos com uso não licenciado. É importante destacar nesse grupo a prescrição de amoxicilina associada com sulbactam, cetoconazol e ofloxacina (COSTA, 2005).

De acordo com alguns autores, a prescrição de medicamentos *off label* e não autorizados é condicionada por fatores tais como: ausência de produtos licenciados para esse grupo etário, carência de apresentações farmacológicas mais flexíveis e prevalência elevada de medicamentos comercializados sem indicação da dose para crianças (CHALUMEAU et al., 2000; McINTYRE et al., 2000; DICK et al., 2003; t'JONG et al., 2003).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Identificar os antimicrobianos e analisar a disponibilidade e a adequação das apresentações farmacêuticas e as repercussões práticas na atenção à saúde de crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino de Belo Horizonte (pediátrico e em unidade pediátrica de hospital geral).

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a frequência de utilização de antimicrobianos, nos hospitais estudados, por classe terapêutica, adotando-se a classificação Anatômica Terapêutica Química (ATC), subnível 4.
- Caracterizar os agentes antimicrobianos utilizados em pediatria.
- Identificar a disponibilidade de informações sobre uso pediátrico em bulas de medicamentos antimicrobianos de referência.
- Identificar o nível de informação para utilização dos medicamentos em crianças e adolescentes utilizados nos hospitais.
- Analisar a adequação dos medicamentos antimicrobianos e suas formas farmacêuticas para utilização em crianças e adolescentes.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho

O estudo é observacional, descritivo e transversal.

4.2 Local de estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG) e no Hospital Infantil João Paulo II (antigo Centro Geral de Pediatria) da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (HIJPII/FHEMIG) durante o ano de 2006.

4.2.1 Hospital das Clínicas / UFMG

O HC/UFMG é um hospital universitário, público e geral, que realiza atividades de ensino, pesquisa e assistência, sendo referência no sistema municipal e estadual de Saúde no atendimento aos pacientes portadores de patologias de média e alta complexidade. Possui capacidade total instalada de 467 leitos. É um hospital integrado ao Sistema Único de Saúde (SUS) atendendo a uma clientela universalizada, sendo que 95% dos pacientes são provenientes do SUS e os outros 5% são atendidos por outros convênios ou são particulares. Cerca de 40% do total é proveniente do interior do Estado.

Na assistência à criança e ao adolescente, além da clínica pediátrica, destacam-se, dentre outras especialidades, a cirurgia, a oncologia, a hematologia, a otorrinolaringologia e a urologia que prestam assistência aos diferentes tipos de pacientes clínicos e cirúrgicos, como os portadores de doença hematológica, de fibrose cística e de outras pneumopatias crônicas, de portadores de má formação do aparelho digestivo, de nefropatias e de outras patologias.

4.2.2 Hospital Infantil João Paulo II /FHEMIG

O HIJPII/FHEMIG é um hospital de ensino com 165 leitos instalados (161 leitos operacionais). Atualmente, o HIJPII assiste às crianças referenciadas pelas macrorregiões do Estado de Minas Gerais e dos municípios que compõem a microrregião de Belo Horizonte,

instituindo-se como referência ambulatorial e de internação, e assume a responsabilidade da assistência e do gerenciamento dos programas especiais do Governo em relação à pediatria, como o Programa de "Internação" no Domicílio e como a atenção aos pacientes portadores de fibrose cística e distrofia muscular e outras doenças complexas.

O HIJPII/FHEMIG presta atendimento ambulatorial de urgência/emergência em especialidades pediátricas, de internação hospitalar em pediatria geral e em doenças infecto-contagiosas e de assistência em CTI (Centro de Terapia Intensiva) infantil.

4.3 Coleta de dados

4.3.1 Perfil dos medicamentos utilizados

Realizou-se o levantamento do consumo físico de medicamentos das Unidades Pediátricas do Hospital das Clínicas (CTI e das unidades de Clínica - 6° Leste e 6° Sul) e das três unidades de internação do Hospital Infantil João Paulo II (CTI, unidade de Infectologia e unidade Clínica Médica) durante o ano de 2005, utilizando-se os relatórios de controle físico de medicamentos das Farmácias dos hospitais.

Os medicamentos antimicrobianos foram identificados e classificados segundo a classificação ATC, subnível 4. As informações sobre utilização do medicamento em crianças e adolescentes foram verificadas, pesquisando-se em fontes terciárias de farmacoterapia disponíveis no Portal Capes na base Micromedex. Nesta base de dados, foram consultadas as seguintes fontes: Drugdex System (KLASCO, 2006a) e United States Pharmacopeial Drug Information for Health Professional (USPDI) (KLASCO, 2006b).

4.3.2 Informações disponíveis na bula impressa do medicamento referência

A disponibilidade de informação sobre a utilização pediátrica do antimicrobiano nos medicamentos nacionais foi identificada no bulário eletrônico da ANVISA, nas bulas dos medicamentos referência ou no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) dos anos de 2000/01, 2002/03 e 2005/06.

Foi verificada, também, nas bulas dos medicamentos de referência, a forma de expressar o esquema posológico e a informação sobre segurança e efetividade. A classificação das informações foi elaborada usando como referência o estudo de Tan et al. (2003). As informações a respeito do esquema posológico foram classificadas como adequadas ou inadequadas de acordo com o tipo de informação. A informação sobre dose foi classificada como “adequada” se estivesse expressa em dose/Kg de peso corporal e/ou dose/área de superfície corporal e se estivesse presente o esquema de administração. A informação foi considerada como “inadequada” se faltasse a dose/Kg ou dose/área de superfície corporal e/ou o esquema de administração.

Para uniformizar a interpretação das informações sobre segurança e efetividade, foi realizada a interpretação de 40 bulas de medicamentos, selecionadas, aleatoriamente, por dois pesquisadores em separado, e empregando-se a classificação adotada. As divergências foram discutidas e estabeleceu-se um padrão de interpretação. As bulas dos antimicrobianos foram analisadas pelo pesquisador principal, utilizando-se o padrão adotado.

4.3.3 Transformação da forma farmacêutica e disponibilidade de alternativa farmacêutica no mercado

Foi avaliada a necessidade de transformação da forma farmacêutica, para adequação ao paciente pediátrico, nos medicamentos utilizados nos hospitais estudados. Verificou-se, também, a disponibilidade no mercado de forma farmacêutica adequada ao paciente pediátrico e que não estava padronizada nos hospitais.

4.3.4 Análise das informações na literatura e adequação às faixas etárias

Para verificar a adequação das formas farmacêuticas para uso em crianças e adolescentes, foram adotados a classificação de faixas etárias pediátricas da OMS e pesos referência para cada faixa etária, de acordo com a média de pesos dos sexos feminino e masculino do percentil 50, segundo a curva de crescimento, elaborada pelo National Center for Health Statistics em colaboração com o National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, versão 2005 (CENTERS FOR DISEASE CONTROL; LEÃO, 2005).

Para todos os medicamentos, para os quais havia menção de dose para neonatos, crianças e adolescentes em fontes terciárias de farmacologia, foi verificada a disponibilidade de forma farmacêutica adequada para uso pediátrico. Foram adotados os seguintes critérios para a análise de adequação das formas farmacêuticas:

forma farmacêutica sólida - foram considerados inadequados os medicamentos em que era necessária divisão ou trituração do comprimido, da cápsula ou da drágea;

forma farmacêutica líquida - foram consideradas inadequadas as apresentações em que era necessária a administração de volume do medicamento menor que 1mL e

forma farmacêutica parenteral - foram consideradas inadequadas as apresentações em que era necessária a utilização de uma dose inferior ou igual a 25% da quantidade total do medicamento presente no frasco ampola ou ampola, de acordo com o adotado pelo estudo de Fontan, Mille, Brion (2004).

As informações coletadas foram registradas em um instrumento de coleta de dados (APÊNDICE A).

4.4 Análise estatística

Os dados obtidos foram digitados em banco de dados, elaborado no Epidata 3.1 e foi realizada a análise estatística descritiva, empregando-se o programa SPSS versão 10.0.

4.5 Considerações éticas

O projeto foi encaminhado aos gestores das farmácias dos dois hospitais estudados, solicitando-se a concordância para a realização do trabalho. Após a concordância dos gestores, o projeto foi encaminhado para aprovação do comitê de ética em pesquisa da UFMG e da comissão de avaliação econômico financeira de pesquisas do HC/UFMG e, após essa aprovação, foi iniciada a coleta de dados. Foram cumpridos todos os princípios éticos da Resolução nº 196 / 96.

5 RESULTADOS

5.1 Perfil dos medicamentos utilizados

Identificou-se que foram utilizados 93 medicamentos antimicrobianos sistêmicos nos hospitais estudados, dos quais 92 (98,9 %) eram industrializados e um (1,1%) era manipulado. A forma farmacêutica mais frequentemente utilizada foi a parenteral com 38 (40,9%) medicamentos. Em seguida, apareceu a forma sólida com 29 (31,1%) e, por último, a forma líquida com 26 (28,0%) medicamentos.

A distribuição dos fármacos anti-infecciosos, segundo a classificação ATC (subnível 4), é apresentada na TAB-1. Os antimicrobianos mais utilizados foram as penicilinas (incluindo-se as penicilinas de amplo espectro, as sensíveis a beta lactamase, as resistentes a beta lactamase e as combinações com penicilinas), com 15 medicamentos, o que correspondeu a 16,0% do total. O segundo grupo mais utilizado foi o das cefalosporinas (incluindo-se as da primeira, da segunda, da terceira e da quarta geração), com 10 (10,8%) medicamentos; em seguida, os macrolídeos, com 7 (7,5%) medicamentos. Destaca-se, também, a utilização, com porcentagem significativa, de antivirais, de antifúngicos, de fluorquinolonas e de aminoglicosídeos.

TABELA 1 – Distribuição dos fármacos anti-infecciosos utilizados nos dois hospitais estudados, segundo a classificação ATC, subnível 4

<i>Classes de anti-infecciosos (subnível 4 ATC)</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem (%)</i>
Macrolídeos	7	7,5
Outros fármacos para tuberculose	6	6,5
Antivirais tipo 1	5	5,4
Cefalosporinas de 1ª Geração	5	5,4
Penicilinas sensíveis a beta lactamase	5	5,4
Penicilinas e Combinações	5	5,4
Outros	5	5,4
Antivirais tipo 2	4	4,3
Antifúngicos triazólicos	4	4,3
Fluorquinolonas	4	4,3
Antivirais tipo 3	4	4,3
Penicilinas de amplo espectro	4	4,3
Derivados imidazólicos	4	4,3
Aminoglicosídeos	3	3,2
Antifúngicos poliênicos	3	3,2
Cefalosporinas de 3ª Geração	3	3,2
Sulfametoxazol + trimetoprim	3	3,2
Carbapenêmico	2	2,2
Glicopeptídeos	2	2,2
Hidrazidas	2	2,2
Lincosaminas	2	2,2
Nitrofurantoína	2	2,2
Anfenicóis	1	1,1
Cefalosporinas de 2ª Geração	1	1,1
Cefalosporinas de 4ª Geração	1	1,1
Antivirais tipo 4	1	1,1
Outras quinolonas	1	1,1
Penicilinas resistentes a beta lactamase	1	1,1
Polimixinas	1	1,1
Sulfonamidas de ação intermediária	1	1,1
Tetraciclina	1	1,1
Total	93	100,0

Nota: Tipo 1 - nucleotídeos e nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa

Tipo 2 - nucleosídeos e nucleotídeos, exceto inibidores da transcriptase reversa

Tipo 3 - Inibidor de protease

Tipo 4 - Nucleosídeos não análogos inibidores da transcriptase reversa

Com relação à disponibilidade de medicamento genérico e medicamento similar, 33 (35,5%) medicamentos não apresentavam genéricos e 29 (31,2%) não apresentavam similar.

Dos 93 medicamentos, 66 (71,0%) foram utilizados no HJPII e 86 (92,5%) foram utilizados no HC. Em relação à padronização, 53 (57,0%) eram padronizados no HJPII e 72 (77,4%),

no HC. A comparação das proporções de medicamentos utilizados no HC e no HIJPII demonstra não haver diferença significativa evidenciada pelo valor de p (0,103) obtido para o teste de qui quadrado de Pearson. Entretanto, há diferença, estatisticamente significativa, na padronização dos medicamentos entre os dois hospitais. O valor de p obtido para o teste exato de Fisher foi 0,005. Adotou-se o nível de significância de 5%.

5.2 Informações disponíveis na bula impressa do medicamento referência

A distribuição da frequência das informações disponíveis na bula impressa do medicamento é apresentada na TAB-2. Verifica-se que em 25 (26,9%) das bulas impressas dos medicamentos referência não havia nenhum tipo de indicação para faixa etária, e, em apenas 3 (3,2%) bulas, havia indicação como “Uso pediátrico”.

TABELA 2 – Distribuição das informações disponíveis nas bulas impressas dos medicamentos referência dos antimicrobianos, utilizados nos dois hospitais estudados, por indicação para faixa etária

<i>Faixa etária indicada na bula</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem (%)</i>
Adulto	10	10,8
Adulto ou pediátrico	55	59,1
Pediátrico	3	3,2
Não consta	25	26,9
Total	93	100

Em relação ao esquema de administração informado na bula do medicamento referência, 48 (51,6%) dos medicamentos analisados foram classificados como adequados, ou seja, constatou-se presença de dose/kg de peso corporal e esquema de administração. Outros 4 (4,3%) antimicrobianos também foram classificados como adequados, pois verificou-se presença de dose/área de superfície corporal e esquema de administração. Desse modo, 52 (55,9%) dos textos de bulas dos medicamentos de referência foram considerados adequados em relação ao esquema de administração e 41 (44,0%) foram classificados como inadequados. Na TAB-3 apresentamos a distribuição das informações constantes da bula com o detalhamento das diferentes formas de expressão do esquema de administração.

TABELA 3 - Distribuição das informações constantes nas bulas dos medicamentos referência quanto ao esquema de administração dos antimicrobianos utilizados nos dois hospitais analisados

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO		
<i>Classificação do tipo de informação</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem (%)</i>
Adequado 1: Presença de dose / Kg e esquema de administração	48	51,6
Adequado 2: Presença de dose / área superfície corporal e esquema de administração	4	4,3
Inadequado 1: Ausência de dose / Kg ou dose/área superfície corporal e presença do esquema de administração	26	28,0
Inadequado 2: Ausência de dose / Kg ou dose/área superfície corporal e do esquema de administração	7	7,5
Inadequado 3: Presença de dose expressa em dose / Kg e ausência esquema de administração	4	4,3
Inadequado 4: Presença de dose expressa em dose / área superfície corporal e ausência de esquema de administração	-	-
Inadequado 5: Indicação de uso pediátrico sem dosagem e esquema de administração	4	4,3
Total	93	100,0

A TAB-4 apresenta a distribuição da classificação da informação a respeito da segurança e efetividade da utilização dos medicamentos em pediatria. Em 58 (62,3%) bulas, não havia nenhuma informação de que o medicamento possa ser utilizado nas faixas etárias pediátricas. Já em 10 (10,8%) bulas havia informação de que o medicamento é contra-indicado para uso nas faixas etárias pediátricas e em 8 (8,6%), estava presente a informação de que o medicamento não está aprovado para uso nas faixas pediátricas. Em 17 (18,3%), havia afirmações ou insinuações de que a segurança e a efetividade do medicamento não estão estabelecidas em pediatria.

TABELA 4 – Distribuição da classificação das informações presentes nas bulas dos medicamentos referência em relação à segurança e à efetividade da utilização dos antimicrobianos em crianças e adolescentes

<i>Classificação do tipo de informação</i>	<i>Frequência</i>	<i>Porcentagem (%)</i>
Ausência de informação de que o medicamento possa ser utilizado nas faixas etárias pediátricas	58	62,3
Afirmção ou insinuação de que a segurança e a efetividade do medicamento não estão estabelecidos em pediatria	17	18,3
Informação de que o medicamento é contra-indicado para uso nas faixas etárias pediátricas	10	10,8
Informação de que o medicamento não está aprovado para uso nas faixas etárias pediátricas	8	8,6
TOTAL	93	100,0

5.3 Transformação da forma farmacêutica e disponibilidade de alternativas farmacêuticas no mercado

Entre os antimicrobianos utilizados e com necessidade de transformação da forma farmacêutica para adequação ao paciente pediátrico, ou seja, os que não estavam na forma adequada para uso em crianças e adolescentes, 14 (15,1%) dos 43 medicamentos passíveis de transformação foram transformados no HIJPII. Desses 14 antimicrobianos transformados, 13 (92,9%) foram modificados para papéis medicamentosos e 1 (7,1%) foi transformado em suspensão oral. Já no Hospital das Clínicas, apenas 9 (14,4%) dos 54 medicamentos passíveis de transformação foram modificados. Desses 9 medicamentos, 1 (16,3%) foi transformado em papel medicamentoso, 2 (33,7%) em suspensão oral e em 3 (50%), foi realizado o fracionamento estéril da ampola.

No HIJPII, para 5 (11,6%) dos antimicrobianos utilizados havia disponibilidade de forma farmacêutica adequada no mercado, e que não era padronizada no hospital. No HC, também, para 4 (7,4%) medicamentos havia disponibilidade de forma farmacêutica adequada não padronizada no hospital.

5.3.1 Análise das informações na literatura e adequação às faixas etárias

A distribuição das informações encontradas em fontes terciárias da literatura está apresentada na TAB-5. Na TAB-6 está distribuída a porcentagem, em relação às faixas etárias, de necessidade de adequação dos medicamentos estudados.

TABELA 5 – Porcentagem de disponibilidade de informações, de interesse para farmacoterapia pediátrica em fontes terciárias da literatura, referente aos medicamentos utilizados nos hospitais estudados

<i>Tipo de Informação</i>	<i>Medicamentos com Informações nas Fontes Terciárias</i>	
	USP DI (%)	Drugdex (%)
Indicação	86,0	95,7
Dose específica pediátrica	91,2	92,5
Dose expressa em kg de peso corporal	97,6	92,5
Dose expressa em superfície corporal	16,9	11,6
Dose estratificada para neonatologia	41,6	45,0
Dose estratificada para RN pré-termo e a termo	28,1	36,1
Ajuste de dose na insuficiência renal	25,3	80,2
Ajuste de dose na insuficiência hepática	7,2	33,7
Precauções	67,8	22,8
Contra indicação	24,4	18,5
Orientação para adaptação da forma sólida para administração pediátrica	10,3	10,3
Orientação sobre a estabilidade do medicamento após a reconstituição do pó para suspensão ou solução oral	43,8	18,8

Nota: USP DI = Farmacopéia Americana

Drugdex = base de dados do Micromedex

TABELA 6 - Necessidade de adequação, às faixas etárias, dos medicamentos estudados

<i>Faixa Etária</i>	<i>Porcentagem de inadequação</i>
RN prematuro	97,2
RN a termo	82,5
Lactente	68,1
Pré-escolar	35,4
Escolar	24,4
Adolescente	12,2

6 DISCUSSÃO

O perfil dos medicamentos utilizados, segundo a classificação ATC, encontrado nos dois hospitais estudados é muito similar ao descrito por Castro et al. (2002), em que as penicilinas foram o grupo de medicamentos mais utilizado, seguido pelas cefalosporinas e aminoglicosídeos. O estudo de Castro et al., (2002) foi desenvolvido em um hospital universitário, terciário, localizado em Porto Alegre. Também no Brasil, Pereira et al. (2005) identificaram que a amoxicilina foi o antimicrobiano mais prescrito, para crianças, em uma Unidade Básica de Saúde de um município de Santa Catarina. Potocki et al. (2003), também encontraram os β -lactâmicos (penicilinas e cefalosporinas) como os antimicrobianos mais comumente prescritos em um hospital pediátrico da Suíça.

O uso de fluorquinolonas, por outro lado, é, também, um ponto importante a ser considerado, pois o uso desses antimicrobianos, em crianças e adolescentes, ainda é controverso, devido à falta do estabelecimento de critérios de segurança. Desde o início das pesquisas clínicas com o protótipo das fluorquinolonas, descobriu-se que os representantes dessa classe afetam a cartilagem de articulações de animais jovens, resultando em uma artropatia. Embora a patogênese permaneça desconhecida, artropatia irreversível em animais tem sido um achado consistente com a maioria das fluorquinolonas. O potencial para artropatia em crianças tem limitado o uso desses fármacos em pacientes pediátricos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006). Embora o uso clínico de fluorquinolonas não requeira aprovação do FDA, a falta de aprovação do FDA e a preocupação percebida, sobre segurança e publicação limitada de experiência, sugerem que as fluorquinolonas deveriam ser usadas com cautela. Além disso, suspensões orais são frequentemente ausentes e a farmacocinética com informações sobre dose em crianças é frequentemente desconhecida. As fluorquinolonas, incluindo fármacos mais antigos, tais como ciprofloxacino e alguns mais novos como levofloxacino, moxifloxacino e gemifloxacino, têm propriedades atrativas, incluindo amplo espectro de ação e propriedades farmacológicas favoráveis. Estudos demonstrando anormalidades em cartilagens em animais jovens sugerem precaução no uso de fluorquinolonas em crianças, mas estudos clínicos, envolvendo milhares de crianças, falharam em demonstrar seqüela óssea ou articular com uso clínico de fluorquinolonas. Portanto, devido à falta de dados concretos, orientações criteriosas de uso de fluorquinolonas em crianças deveriam ser: infecções com ameaça à vida ou difíceis de tratar e impossibilidade de

usar outros agentes antibacterianos por causa de alergia ou toxicidade ao fármaco ou resistência microbiana (SABHARWAL & MARCHANT, 2006).

O aumento no uso de fluorquinolonas em todas as idades está resultando em um correspondente aumento na resistência bacteriana às fluorquinolonas. O uso aumentado de fluorquinolonas pode estar antecipando um aumento das cepas de *S. pneumoniae* que são resistentes a todas fluorquinolonas. Resistência de *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* e outros patógenos comuns em hospitais têm aumentado consistentemente quando o uso de fluorquinolonas aumenta. O uso inapropriado de fluorquinolonas em crianças e adultos está provavelmente associado com aumento de resistência bacteriana a esses agentes (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006; SABHARWAL & MARCHANT, 2006).

Segundo a American Academy of Pediatrics (2006), o uso de fluorquinolonas em crianças ou adolescentes pode ser justificado em circunstâncias especiais, após avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios para o paciente individualmente. Embora não haja evidência que sustente a ocorrência de danos ao desenvolvimento de articulações em humanos pela fluorquinolona, a possibilidade que isto ocorra infreqüentemente não pode ser excluída. Circunstâncias nas quais as fluorquinolonas podem ser úteis incluem aquelas nas quais a infecção é causada por patógenos multirresistentes, para os quais não há alternativa segura e efetiva e a terapia parenteral não é viável e nenhum outro agente oral está disponível. Usos apropriados deveriam ser limitados para as seguintes condições clínicas:

- exposição ao *Bacillus anthracis* para diminuir a incidência ou progressão da doença (autorizado pelo FDA);
- infecções do trato urinário causadas por *P. aeruginosa* ou outro patógeno gram negativo multirresistente (autorizado pelo FDA para infecções do trato urinário e pielonefrite atribuída a *E. coli* em pacientes 1-17 anos de idade);
- otite média crônica supurada ou otite externa maligna causada por *P. aeruginosa*;
- osteomielite ou osteocondrite crônica ou aguda causada *P. aeruginosa*;
- exarcebação de doença pulmonar em pacientes com fibrose cística que são colonizados com *P. aeruginosa* e podem ser tratados ambulatorialmente;

- infecções por micobactérias causadas por isolados conhecidamente susceptíveis às fluorquinolonas;
- infecções por bactérias gram negativas em imunocomprometidos em que a terapia oral é desejável ou em que há presença de resistência aos agentes alternativos;
- infecção do trato gastrointestinal causada por espécies de *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae* ou *C. jejuni* multirresistentes;
- septicemia bacteriana documentada ou meningite atribuível a organismos com resistência in vitro para agentes aprovados ou em crianças imunocomprometidas e nas quais a terapia parenteral, com agentes antimicrobianos apropriados, tenha falhado;
- infecções sérias atribuídas a patógenos, susceptíveis a fluorquinolonas, em crianças com risco de vida ou alérgicas aos agentes alternativos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006).

Dentro dos limites deste estudo, podemos inferir que a presença de fluorquinolonas, no perfil de antimicrobianos dos hospitais utilizados, pode ser atribuída à necessidade de utilização em pacientes portadores de fibrose cística, imunossuprimidos e para tratamento de infecções por bactérias multirresistentes. O presente estudo não visou analisar a adequação da prescrição dos antimicrobianos. Considerando a presença de auditoria de antimicrobianos atuante nos dois hospitais, é grande a probabilidade de que as prescrições atendam as diretrizes da Associação Americana de Pediatria publicada em 2006. Esse aspecto deve ser objeto de novas investigações.

Os antifúngicos, antiretrovirais e os antivirais como aciclovir, ganciclovir também estão entre as classes mais utilizadas de antimicrobianos e podem ser relacionadas com a complexidade dos procedimentos realizados nos hospitais, mais especificamente no HC/UFMG, que possui unidade de onco-hematologia. Segundo Martins (2001), a incidência das infecções fúngicas está aumentando significativamente nos últimos anos, devido ao uso de antibacterianos e a complexidade dos pacientes. Isso justificaria o uso freqüente desses antimicrobianos. Paralelamente, observa-se maior gravidade dessas infecções, inclusive em crianças, principalmente nos pacientes hospitalizados. Isto é decorrente dos avanços nos procedimentos cirúrgicos e no tratamento das neoplasias, do uso freqüente de procedimentos invasivos, da melhoria da sobrevivência dos grupos de riscos para infecções fúngicas e do diabetes melito, do aumento de pacientes onco-hematológicos e receptores de transplantes. Estes são alguns dos

fatores que justificam as alterações na epidemiologia das infecções fúngicas. Muitos desses fatores estão presentes nos hospitais estudados, o que justifica o uso de antifúngicos de maneira significativa.

A maioria dos medicamentos utilizados (98,9%) nos hospitais estudados era especialidades farmacêuticas industrializadas. O único medicamento manipulado encontrado foi a neomicina. Isto demonstra o pouco interesse que a indústria farmacêutica tem em comercializar medicamentos com uso reduzido e restrito para determinadas doenças, que, no caso referido, é utilizado para encefalopatia hepática.

A análise das formas farmacêuticas demonstra a importância das formas farmacêuticas parenterais (40,9%) na assistência pediátrica. Mas é importante considerar que a via parenteral tem um potencial significativo para o aumento do risco de doenças iatrogênicas, particularmente bacteriemias e candidemias. Mais de 50,0% de todas as bacteriemias epidêmicas hospitalares ou candidemias relatadas na literatura, entre 1965 e 1991, foram derivadas de algum tipo de acesso vascular. Além dos aspectos já citados, relacionados ao controle de infecções, o emprego de medicamentos parenterais contribui para o aumento dos custos de internação, e o uso inapropriado determina o aumento da ocorrência de eventos adversos (PHYLLIPS, 2001; CRNICH & MAKI, 2002; CASTRO et al., 2002).

Verificou-se que 31,1% dos medicamentos utilizados apresentavam-se na forma sólida e 28% na forma líquida. Considerando as vantagens das formulações líquidas para pediatria, era de se esperar uma maior porcentagem de medicamentos nessa forma farmacêutica. Esse resultado é também reflexo da falta de preocupação da indústria farmacêutica com o desenvolvimento de medicamentos para as faixas etárias pediátricas.

Em relação à incidência encontrada de medicamentos genéricos (64,5%), a mesma é um reflexo do incentivo do Ministério da Saúde (MS) ao registro e comercialização dessa categoria de medicamentos.

A diferença, estatisticamente significativa, entre as padronizações dos dois hospitais pode ser devida à complexidade e ao perfil assistencial. No HC/UFG, o perfil assistencial é de pacientes portadores de doenças crônicas (internações de longa permanência) tais como doenças onco-hematológicas, fibrose cística, cirurgias de alta complexidade, doenças renais e

outras condições clínicas complexas. Em relação, porém, à utilização dos medicamentos entre os dois hospitais, a evidência de diferença não significativa pode ser explicada pelo uso esporádico de medicamentos não padronizados no HIJPII/FHEMIG.

A análise das informações constantes nas bulas analisadas demonstra a inadequação das mesmas em relação à legislação vigente RDC nº140, de 24 de maio de 2003, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Identificou-se que aproximadamente 27% das bulas não apresentaram a frase “Uso pediátrico e/ou adulto” em destaque. Segundo esta RDC, é obrigatória a presença nas bulas, conforme item I do artigo 2º (Identificação do medicamento). Além disso, é obrigatório incluir restrições a grupos de risco, devendo estar presentes as seguintes expressões com destaque: “Este medicamento é contra-indicado na faixa etária _____.” ou “Não há contra-indicação relativa a faixas etárias”. Em 62,4% das bulas analisadas não havia esta informação. No estudo de Gonçalves et al. (2002), no qual foram verificadas bulas de medicamentos essenciais, incluídos na Relação Nacional de Medicamentos, 80% das bulas analisadas foram consideradas incompletas, por não incluir todas as informações pertinentes, segundo a literatura de referência no que se refere ao item *contra-indicações*. Neste estudo, foi avaliada a adequação dos textos das bulas de medicamentos, segundo parâmetros estabelecidos pela Portaria SVS nº110/97 e segundo consulta à literatura técnico-científica de referência USP-DI. A Portaria nº110/97 é anterior a RDC nº140/03 e institui roteiro para texto de bula de medicamentos, cujos itens devem ser rigorosamente obedecidos e não difere do estabelecido pela legislação atual.

O baixo percentual de medicamentos com indicação de uso pediátrico (3,2% das bulas) demonstra a falta de medicamentos disponíveis no mercado especificamente para essa faixa etária. Em função do processo assistencial, 10,8 % dos medicamentos empregados eram destinados para uso adulto, sugerindo um provável uso *off label* ou não autorizado. A utilização desses fármacos requer uma monitorização maior da equipe de saúde por causa dos riscos de eventos adversos para a criança (EKINS-DAUKES et al., 2003; CUZZOLINI, ZACCARON, FANOS, 2003).

Considerando, ainda, as informações constantes nas bulas, identificou-se, em relação ao item *posologia*, que 44,1% das bulas de referência analisadas foram consideradas inadequadas, pois não apresentavam a dose/kg de peso corporal ou esquema de administração ou ambos. No estudo de Gonçalves et al. (2002), 41,3% das bulas foram consideradas incompletas e 40%

consideradas incorretas em relação a este item. Os principais problemas encontrados no referido estudo foram indicação de uso pediátrico sem, contudo, descrever a posologia, e alterações na própria dose do medicamento. Isso reforça a importância de se estabelecer padrões de bula, como o que vem sendo feito pela ANVISA. Outro dado com o qual deve haver cautela é em relação ao item *contra-indicações*, pois foi considerado incompleto em 80% das bulas analisadas no estudo de Gonçalves et al. (2002), por não incluir todas as informações pertinentes, segundo a literatura de referência. De acordo com os autores desse estudo, ficou evidenciado que as Informações ao Paciente e as Informações Técnicas contidas nas bulas de medicamentos essenciais estão, em sua maioria, insatisfatórias, segundo os critérios considerados, pois foi verificada a não inclusão de dados relevantes, principalmente no que se refere às contra-indicações, reações adversas e interações medicamentosas.

A preocupação com o uso racional de medicamentos em pediatria no nosso meio torna-se preocupação crescente, pois 62,4% das bulas dos medicamentos referência, analisadas, não continham informação sobre segurança e efetividade nas faixas pediátricas e as que continham (37,6%) muitas vezes não apresentavam a informação de forma clara, precisa e objetiva.

O risco para o uso inadequado dos medicamentos antimicrobianos é freqüente, pois 44% das bulas apresentavam dose e/ou esquema de administração inadequados. Em um estudo australiano, em que foram avaliadas as informações dos produtos (bulas) de todos os medicamentos prescritos para pacientes pediátricos, de 48 a 65% (porcentagem de acordo com a faixa etária) dos anti-infecciosos não possuíam informação de dose e esquema de administração adequados. O valor obtido pelo presente estudo é próximo desses valores e, considerando que, no estudo australiano, as bulas foram avaliadas de acordo com a informação disponível por faixa etária, provavelmente, o valor que encontraríamos seria mais alto. No estudo da Austrália, a porcentagem de bulas que forneciam a dose específica aumentou gradualmente com o grupo etário. Esta falta ou inadequação de informação de dose para crianças e adolescentes é um problema internacional, de acordo com Tan et al. (2003).

Além disso, é importante destacar, em relação aos resultados da TAB-3, que apenas 4,3% das bulas de referência apresentavam a dose em dose/área de superfície corporal. Na prática clínica, essa falta de informação sobre a dose e a dificuldade na mensuração da superfície

corporal, somadas à necessidade de freqüentes ajustes, tornam essa medida dispendiosa e pouco aplicável.

Neste estudo ficou evidenciada a necessidade de transformação de formas farmacêuticas que não são adequadas para utilização em crianças e adolescentes. O cetoconazol, o ciprofloxacino, o fluconazol, a isoniazida, a linezolida, a pirimetamina e a sulfadiazina foram alguns dos medicamentos que necessitavam de adaptação para serem administrados. As opções de transformação adotadas foram elaboração de papéis medicamentosos ou formulações líquidas.

Uma estratégia utilizada no HC/UFMG é o fracionamento estéril de ampolas dos medicamentos inadequados para a faixa etária em estabelecimento farmacêutico terceirizado. Esta estratégia visa à redução de custos e também ao controle de infecções, pois evita que ocorra a sobra de uma quantidade do medicamento, com conseqüente desperdício e garante que o medicamento seja manipulado em condições adequadas, evitando a contaminação microbiológica. Portanto, é recomendável que farmácias hospitalares de unidades de referência em Pediatria se equipem para expandir essa prática ou adotem a estratégia de terceirização, visando assegurar medicamentos parenterais adequados ao paciente pediátrico com qualidade e racionalização do custo, pois o fracionamento reduz desperdícios. A frequência de adequação descrita nesta investigação refere-se apenas àquela realizada pelo serviço de farmácia identificada através das especificações de medicamentos manipulados consumidos no período do estudo. Entretanto, deve se destacar que a equipe de enfermagem muitas vezes realiza adaptações em formas sólidas na própria unidade, o que eleva a incidência real de adaptações. Essa prática dificulta o processo de cuidado de enfermagem e pode expor os pacientes a riscos de eventos adversos e à utilização de medicamentos com comprometimento da atividade farmacológica, devido a não observância de aspectos biofarmacotécnicos.

Em relação à avaliação de estabilidade, Costa (2005) também encontrou que o cetoconazol e a isoniazida foram alguns dos medicamentos identificados nas prescrições que necessitavam de adaptação para serem administrados. Analisando estudos de estabilidade, o pesquisador verificou que a atividade do cetoconazol foi alterada gradativamente, através da oxidação, devido à maneira como os medicamentos eram preparados na instituição.

Evidencia-se a importância de se realizar procedimentos de transformações de medicamentos, baseados em informações científicas obtidas de estudos de estabilidade e de desenvolvimento de formulações. No levantamento realizado na USP DI e Drugdex, as informações sobre estabilidade do medicamento após transformação da forma sólida estavam disponíveis apenas para 10% dos medicamentos. Mas, deve-se destacar que, tanto na literatura nacional como na internacional, estão disponíveis publicações de base terciária sobre esses aspectos. Outra opção é a busca de publicações em fontes primárias, através de pesquisa em bases eletrônicas. Esta é uma estratégia essencial para medicamentos lançados recentemente no mercado como voriconazol, linezolida, caspofungina, piperacilina + tazobactam, colistimetato de sódio e outros. Nesse estudo identificamos a demanda por utilização desses medicamentos por pacientes pediátricos.

Isto deve ser analisado com cautela, pois, ao se tentar adequar o medicamento para uso em crianças e adolescentes, pode-se causar a degradação do princípio ativo. Para que esta adequação ocorra de forma a não alterar a característica do fármaco, são necessários estudos para uma adaptação da forma farmacêutica de forma segura e para preparar formas extemporâneas.

A falta de medicamentos em formulações adequadas para uso em crianças e adolescentes é evidente, já que, neste estudo, 97,2% dos medicamentos analisados foram considerados inadequados para utilização em recém-nascido (RN) prematuro; 82,5%, para uso em RN a termo e 68,1%, para lactentes (> 28 dias e < 2 anos). Este fato deve ser levado em consideração no que diz respeito ao controle de infecções hospitalares, pois, como afirmado por Martins (2001), o risco de infecção nosocomial está inversamente relacionado à idade do paciente pediátrico, já que taxas altas são encontradas mais em crianças abaixo de um ano do que em maiores de dez anos. A taxa de infecção no primeiro ano de vida parece ser duas vezes superior à taxa nos grupos de idades subsequentes, sofrendo uma diminuição após os dez primeiros anos. É importante ressaltar o alto percentual de formulações inadequadas para os RN's, tanto pré-termo quanto a termo, pois o período neonatal é um período de elevada susceptibilidade às infecções, devido aos fatores próprios dos pacientes e aos cuidados e procedimentos que são necessários. Essa falta de formulações adequadas para essas faixas etárias pode facilitar e causar infecções nos pacientes devido à maior manipulação do medicamento, principalmente os injetáveis, e maior transformação dos medicamentos, principalmente sólidos, de uso oral, pois pode ocorrer contaminação e/ou inexatidão da dose.

Segundo Reis (2005), os medicamentos parenterais, principalmente os administrados por via intravenosa, são fontes importantes de transmissão de infecção, devido à técnica inadequada de administração ou ao emprego de medicamentos contaminados. Este autor também afirma que a contaminação dos produtos farmacêuticos ocorre principalmente com medicamentos utilizados em doses múltiplas, em especial soluções parenterais que são preparadas nos postos de enfermagem, a partir de produtos de múltipla dose, conservados inadequadamente após a sua reconstituição ou a abertura do frasco.

O mercado nacional não apresentava opção adequada ao paciente pediátrico para 92,6% (HC/UFMG) e 88,4% (HIJPII/FHEMIG) dos medicamentos padronizados. Fica claro que a indisponibilidade de medicamentos nas apresentações e nas formas farmacêuticas adequadas ao paciente não é decorrência dos processos de seleção e, sim, da ausência de opções no Brasil.

É importante que existam no mercado formulações orais adequadas ao paciente pediátrico, pois a terapia seqüencial de antimicrobianos poderia ser feita de maneira mais adequada. Reis (2005) considera que, em virtude da elevação dos custos assistenciais e do grande impacto dos antimicrobianos nas despesas com medicamentos hospitalares, a terapia seqüencial é uma conduta que vem merecendo destaque na literatura internacional. A diminuição das complicações associadas à terapia endovenosa, o conforto da administração por via oral e a possibilidade de alta hospitalar precoce também são fatores que mostram a importância da terapia seqüencial para o controle de infecções hospitalares e para a gestão dos custos assistenciais. Entretanto, muitas vezes a terapia seqüencial não é bem mais difundida no processo assistencial à criança e ao adolescente, devido à falta de formulações orais adequadas.

Em pesquisa realizada em hospital pediátrico do SUS no Nordeste, a inexistência de formulações líquidas para uso oral de vários medicamentos foi o problema mais citado. Os antimicrobianos de uso sistêmico foram um dos grupos mais frequentemente citados pelos médicos entre os medicamentos que necessitem de forma farmacêutica injetável, como amoxicilina, rifampicina, isoniazida, azitromicina e eritromicina; por outro lado, para os medicamentos na apresentação injetável como anfotericina B, vancomicina, penicilina cristalina, amicacina, ceftriaxona, metronidazol, penicilina procaína, cefalotina e polimixina, segundo os mesmos médicos, deveria existir apresentação em menor concentração.

Peterlini, Chaud, Pedreira (2003), relataram que, dentre os 41 tipos de medicamentos administrados por via intravenosa em um hospital pediátrico brasileiro, nenhum possuía apresentação direcionada ao atendimento de necessidades terapêuticas específicas de crianças.

A carência de formulações de uso oral e a falta de formulações adequadas são descritas na literatura como problemas relacionados à farmacoterapia, na prática clínica pediátrica, e foram verificados também no presente estudo e nas investigações de Costa (2005) e Peterlini et al. (2003). Isto sugere, sem dúvida, que a realidade observada reflete o que se passa na maioria dos hospitais brasileiros, sejam públicos, sejam privados.

A análise das informações para farmacoterapia pediátrica em fontes terciárias da literatura revela também um baixo percentual de dose expressa em superfície corporal (16,9% e 11,6%, respectivamente na USP DI e Drugdex), apesar de ser mais elevado do que o percentual encontrado nas bulas, o que dificulta o cálculo de dose mais adequado para crianças e adolescentes. O percentual de doses específicas pediátricas de 91,2% e 92,5%, respectivamente para USP DI e Drugdex, não justifica o alto percentual (44%) de inadequação de posologia pediátrica, encontrado nas bulas dos medicamentos referência.

O baixo percentual encontrado nas fontes terciárias da literatura pesquisadas, em relação à dose estratificada para neonatologia, de 41,6% e 45,0% (respectivamente, para USP DI e Drugdex), evidencia a necessidade de maior incentivo de estudos de farmacoterapia para essa faixa etária, em que todos os aspectos fisiológicos e farmacológicos são bastante específicos, sendo importante que haja informações confiáveis que auxiliem em uma adequada prescrição.

Além disso, ficou evidente a falta de informações para pacientes pediátricos a respeito de doses. Para alguns dos novos medicamentos, é difícil a obtenção dessas informações. Nas bases terciárias de pesquisas evidenciou-se a falta de informação completa sobre uso pediátrico de voriconazol, valaciclovir e caspofungina.

A necessidade de informações de qualidade para promoção do uso racional de medicamentos em pediatria levou o governo britânico a publicar, em 2006, o British National Formulary for children. A Associação Americana de Farmacêuticos através de sua editora publica periodicamente o Pediatric Dosage Handbook International, organizado por Taketomo, C. K., Hodding, J. H.; Kraus, D. M. Essa publicação já está na 13ª edição. No Brasil, não há uma

publicação oficial, dedicada integralmente aos aspectos da farmacoterapia pediátrica. Mas, já começaram a surgir alguns livros publicados por editores da área da saúde direcionados a essa temática.

Eiland & Knight (2006) em um artigo sobre avaliação do uso de medicamentos *off label* em crianças, apresentaram a relação daqueles que demandam estudos clínicos em crianças, publicada no período de 2003-2005, pelo Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos. Consta da relação os seguintes antimicrobianos de uso sistêmico: aciclovir, ampicilina, ampicilina + sulbactam, azitromicina, etambutol, ivermectina, griseofulvina, meropenem e rifampicina. Destaca-se que todos os medicamentos incluídos na lista, excetuando-se a griseofulvina, foram utilizados nos hospitais pesquisados. Considerando-se que a rifampicina e o etambutol são medicamentos incluídos em programas de saúde estratégicos para o Ministério da Saúde, impõe-se maior incentivo à pesquisa sobre o uso pediátrico desses e de outros medicamentos. Pelo exposto, verifica-se que a problemática da utilização de medicamentos em pediatria tem dimensão internacional.

Em relação às informações das fontes terciárias analisadas a respeito da necessidade de ajuste de dose dos antimicrobianos para pacientes com insuficiência renal e hepática, verificou-se que esta informação estava presente em 25,3% e 80,2% nas informações da USP DI e Drugdex, respectivamente, para insuficiência renal e em 7,2% e 33,7%, respectivamente, para insuficiência hepática. Observou-se, em relação a este item, uma diferença significativa entre as duas fontes terciárias (maior número de informações no Drugdex). A presença de informações de ajuste de doses para estas condições clínicas é importante para uma prescrição racional de antimicrobianos e para evitar efeitos tóxicos nos pacientes.

Em relação às informações sobre precauções e contra-indicações, foi encontrado um percentual de 67,8% e 22,8% de informações sobre precauções, respectivamente na USP DI e Drugdex e um percentual de 24,4% e 18,5% de informações sobre contra-indicações, respectivamente, na USP DI e Drugdex. As precauções e contra-indicações mais freqüentemente encontradas nas fontes terciárias eram referentes a cuidados na utilização ou restrição para faixas etárias específicas.

A disponibilidade de informações sobre o medicamento é essencial para a prescrição racional de antimicrobianos. Algumas das conseqüências da utilização irracional de antimicrobianos

são o surgimento de microorganismos multirresistentes, a predisposição a infecções secundárias e a maior incidência de reações adversas.

Os resultados obtidos na pesquisa sinalizam para a necessidade de implementação de medidas sanitárias efetivas e objetivas que possam assegurar a disponibilidade tanto de medicamentos como de informações adequadas para a promoção do uso racional de medicamentos nas faixas etárias pediátricas.

Portanto, sugerem-se as seguintes ações políticas e sanitárias, propostas por pesquisadores e órgãos de classe (COSTA, 2005; FIP, 2000):

- recomendar a ANVISA que estimule as indústrias nacionais a produzir medicamentos de uso pediátrico, necessários para a assistência a nosologia prevalente no país;
- implantar programas de desenvolvimento tecnológico nos laboratórios farmacêuticos estatais em parceria com laboratórios universitários de tecnologia farmacêutica e controle de qualidade. Os programas devem abranger estudos de pré formulação e ensaios de estabilidade de medicamentos em formas farmacêuticas destinadas a crianças e adolescentes, em especial de medicamentos essenciais incluídos na Relação Nacional de Medicamentos (RENAME);
- ampliar e integrar as atividades do Conselho Federal de Farmácia (CFF) e Sociedade Brasileira de Farmácia Hospitalar (SBRAFH) para exigir ações políticas do Ministério da Saúde para adequação das farmácias hospitalares, assegurando a manipulação de medicamentos e a presença de profissional capacitado para realizá-la; especialmente nos hospitais pediátricos públicos de referência;
- desenvolver uma política de reforço e acompanhamento da implementação das boas práticas de manipulação em hospitais com a participação da SBRAFH, da ANVISA, da Associação Nacional de Farmacêuticos Magistrais (ANFARMAG) e da Organização Nacional de Acreditação (ONA);
- elaborar campanha regular de informação aos preceptores sobre cuidados na prescrição de formas farmacêuticas adaptadas, desenvolvida com a participação da ANVISA, do Conselho Federal de Medicina (CFM) e do CFF;

- publicação de manuais e outros materiais informativos sobre o tema Aspectos Farmacotécnicos de Relevância em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), SBRAFH e ANFARMAG.
- inclusão pela SBP e SBRAFH da temática farmacoterapia pediátrica e inadequação de medicamentos nacionais em cursos, eventos, treinamentos, em centro de formação de residentes, etc;
- publicação pelo MS do Formulário Nacional de Medicamentos de Uso Pediátrico, ação adotada pelo sistema de saúde inglês cujo impacto é significativo na promoção do uso racional de medicamentos;
- exigir a estruturação da área de manipulação na farmácia de hospitais com atendimento pediátrico dentro dos padrões técnicos exigidos pela regulamentação em vigor, incluindo a presença de profissional qualificado, visando a emissão de alvará sanitário e a acreditação ONA;
- recomendar à ANVISA e ao MS que normatizem e acompanhem a implementação das normas sobre prescrição e adaptação de medicamentos que representam problemas na prática clínica pediátrica nos hospitais e ambulatórios pediátricos;
- assegurar a regularidade ou a ampliação da oferta pelo MS de medicamentos adequados a faixa etária pediátrica nos diversos programas oficiais de saúde;
- incentivar as indústrias farmacêuticas a investir em pesquisas com o grupo etário pediátrico, pois, sem os dados obtidos de estudos controlados e por período de tempo definido, as crianças e adolescentes continuarão a ser vítimas dos danos causados pelos medicamentos, para os quais não se tem dados da efetividade e da segurança do uso nessa faixa etária.

7 CONCLUSÃO

Segundo a classificação ATC, as penicilinas foram o grupo de medicamentos mais utilizado, seguido pelas cefalosporinas e aminoglicosídeos. O perfil dos antimicrobianos utilizados nos hospitais está de acordo com o esperado e o encontrado na literatura, pois são hospitais com atendimento complexo.

As informações constantes nas bulas dos antimicrobianos sistêmicos de referência estudados não estão adequadas no que diz respeito aos pacientes pediátricos, tanto em relação ao esquema de administração (44% foram consideradas inadequadas) quanto às informações sobre precauções e contra-indicações (em 62,4% não havia nenhuma informação de que o medicamento possa ser utilizado nas faixas etárias pediátricas) e, também, em relação à indicação para faixa etária (em aproximadamente 27% não havia nenhum tipo de indicação para faixa etária.). Portanto, é necessária uma intervenção da ANVISA, que já vem ocorrendo, para que as bulas apresentem uma informação adequada e confiável, evitando e / ou reduzindo o uso irracional de antimicrobianos, principalmente em crianças mais jovens que são o grupo mais susceptível às infecções.

Nas fontes terciárias da literatura foi encontrado um baixo percentual de dose expressa em superfície corporal e de dose estratificada para neonatologia, acarretando prejuízos para a prescrição racional de antimicrobianos.

Existe no Brasil uma grave falta de formulações farmacêuticas de antimicrobianos sistêmicos adequadas para utilização nas diversas faixas etárias da população pediátrica, no que diz respeito à forma farmacêutica e a concentração do fármaco. O problema é mais grave nas faixas etárias RN prematuro, RN a termo e lactentes com inadequação de apresentação de respectivamente 97,2%, 82,5% e 68,1%. A falta de disponibilidade de medicamentos adequados ao paciente pediátrico nos dois hospitais se deve, provavelmente, à indisponibilidade no mercado nacional, e não ao processo de seleção de medicamentos.

Os problemas relacionados à farmacoterapia na prática clínica pediátrica são a carência de formulação oral, a falta de formulações adequadas para uso pediátrico e a carência de informações sobre medicamentos de uso pediátrico.

REFERÊNCIAS

- 1 Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 140 de 29 de maio de 2003. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 3 de junho de 2003.
- 2 AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. The use of systemic fluoroquinolones. **Pediatrics**, Evanston, v.118, n.3, p.1287-92, 2006.
- 3 BAJCETIC, M. et al. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v.61, p.775–779, 2005.
- 4 BAVDEKAR, S.; GOGTAY, N. Unlicensed and off-label drug use in children. (Editorial). **Journal of Postgraduate Medicine**, Bombay, v.51, n.4, p.1-5, Oct./ Dec. 2005.
- 5 BRASIL. Resolução CNS nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. D.O.U. - **Diário Oficial da União**; Poder Executivo, de 23 de setembro de 1997.
- 6 BRITISH NATIONAL FORMULARY FOR CHILDREN. **The essential resource for clinical use of medicines in children**. London, 2006. 897p.
- 7 CARRERAS, A. D. et al. Utilización de medicamentos y condiciones de uso recomendadas en pediatría. **Anales Españoles de Pediatría**, Madrid, v.57, n.5, p.414–419, 2002.
- 8 CARVALHO, P. R. A. et al. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.79, n.5, p.397–402, 2003.
- 9 CASTRO, M. S. et al. Tendência na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.5, p.553-558, 2002.
- 10 CENTERS FOR DISEASE CONTROL, **National Center for Health Statistics**. Disponível em: www.cdc.gov/growcharts. Acesso em: 20 set. 2006.
- 11 CHALUMEAU, M. et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. **Archives of disease in childhood**, London, v.83, p.502-505, 2000.

- 12 CIOMS / WHO. **International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects**. Geneva: CIOMS; 1993.
- 13 CONROY, S.; NEWMAN, C.; GUDKA, S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. **Annals of Oncology**, Dordrecht, v.14, p.42–47, 2003.
- 14 CONROY, S. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. **British Medical Journal**, London, v.320, p. 79-82, 2000.
- 15 CONROY, S. *et al.* Paediatric pharmacy: drug therapy. **Hospital Pharmacist**, London, v.10, p.49-57, 2003.
- 16 COSTA, P.Q. **Inadequação de formulações farmacêuticas de uso pediátrico e sua problemática em hospital de ensino do nordeste do Brasil**. 2005, 116p. Fortaleza, (Dissertação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da UFC).
- 17 COUTO, R. C.; PEDROSA, T. M. G.; NOGUEIRA, J. M. **Infecção hospitalar: epidemiologia e controle**. Rio de Janeiro: Editora Médica e Científica, 2003. 904p.
- 18 CRNICH, C. J.; MAKI, D. G. Infections caused by Intravascular Devices used for Infusion Therapy: Magnitude, Pathogenesis, Management and Prevention. In: Hickman RO, Herbst SL, eds. **Vascular Access Devices: A Clinician's Manual**, Boston, Toronto, London, Singapore: Jones and Bartlett, 2002: (In Press).
- 19 CUZZOLINI, L.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fundamental and clinical pharmacology**, Paris, v.17, p.125-131, 2003.
- 20 **DICIONARIO DE ESPECIALIDADES FARMACEUTICAS: DEF 2000-01**. 29 ed. São Paulo: EPUC, 2000. 1186p.
- 21 **DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS: DEF 2002/03**. 31 ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2002. 1234p.
- 22 **DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS: DEF 2005/06**. 34 ed. Rio de Janeiro: EPUC, 2005. 930 p.

- 23 DICK, A. Use of unlicensed and off label medications in paediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. **Alimentary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v.17, p.571–575, 2003.
- 24 EILAND, L. S., KNIGHT, P. Evaluating the off label use of medications in children. **American journal of health-system pharmacy**, Bethesda, v.63, p.1062-1065, 2006.
- 25 EKINS-DAUKES, S. et al. Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Restrospective observational study in primary care. **British Journal Clinical Pharmacology**, London, v.56, p.92-95, 2003.
- 26 EKINS-DAUKES, S. et al. Off-label prescribing to children in primary care: retrospective observational study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, Berlin, v.60, p.349–353, 2004.
- 27 FONTAN, J.E.; MILLE, F.; BRION, F. L'administration des médicaments à l'enfant hospitalisé. **Archives de pédiatrie**, Paris, v.11, n.10, p.1173-1184, août, 2004.
- 28 GONÇALVES, A. S. et al. Bulas de medicamentos como instrumento de informação técnico-científica. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v.1, n.36, p.33-39, 2002.
- 29 INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION: FIP Statement of principle pharmaceutical research in paediatric patients. Viena, 2000.
- 30 JONG, G. W. et al. Survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a dutch children's hospital. **Pediatrics**, Evanston, v.108, n.5, p.1089-1094, Nov. 2001.
- 31 KEARNS, G. L. et al. Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v.349, n.12, p.1157-1167, Sept. 2003.
- 32 KLASCO, R. K. (Ed): **DRUGDEX® System**. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: 15 ago. 2006.
- 33 KLASCO, R. K. (Ed): **USP DI® Drug Information for Health Care Professional**. Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponível em: <http://www.periodicos.capes.gov.br>. Acesso em: 15 ago. 2006.

- 34 KOREN, G. Problems in Pediatric Drug Therapy. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v.37, n.7, p.1151, 2003.
- 35 LEÃO, E. **Pediatria ambulatorial**. 4. ed. Belo Horizonte: COOPMED, 2005. 1034 p.
- 36 LEVINE, S. R.; et al. Guidelines for preventing medication errors in pediatrics. **J. Pediatr Pharmacol Ther**, v.6, p.426-442, 2001.
- 37 LIFSHITZ et al. Unapproved prescription practices in primary pediatric clinics in Israel: a prospective analysis. **Current therapeutic research: Clinical and Experimental**, Trenton, v.63, p.830–837, 2002.
- 38 MARTÍNEZ, R. L. et al. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. **Farmacia Hospitalaria**, Barcelona, v.29, n.1, p.26-29, 2005.
- 39 MARTINS, C. B. G.; FERRARI, R. A. P. **Medicação Infantil: uma abordagem multiprofissional**. Londrina: Eduel, 2005. 402p.
- 40 MARTINS, M. A. **Estudo das infecções hospitalares na unidade de internação pediátrica do hospital das clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais – Belo Horizonte**. 1996. 163p. Tese (Mestrado em Medicina – Área de concentração em Pediatria) – Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 41 MARTINS, M. A. Infecções no paciente pediátrico e no adolescente. In: MARTINS, M. A. **Manual de infecção hospitalar**. Belo Horizonte: Coopmed, 2001. Cap.22, p.237-261.
- 42 MCINTYRE, J. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Archives of disease in childhood**, London, v.83, p.498-501, 2000.
- 43 MELLO, E. D. Prescrição de medicamentos em pediatria. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. Cap.74, p.942-948.
- 44 Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 110, de 10 de março de 1997. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 de março de 1997.

- 45 MOTA, J. A. C. **A criança como sujeito de experimentação científica: uma análise histórica dos aspectos éticos.** 1998. 250f. Tese (Doutorado em Medicina - Área de concentração em Pediatria) – Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte.
- 46 NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. **Pediatrics**, Evanston, v.104, n.3, p.607-609, Sept. 1999.
- 47 NUNN, T.; WILLIAMS, J. Formulation of medicines. **British Journal Clinical Pharmacology**, London, v.59, n.6, p.674-676, 2005.
- 48 PEREIRA, D. C. et al. Medicamentos em pediatria: enfoque no uso de antibacterianos. In: I CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2005, Porto Alegre. **Livro de resumos...** Porto Alegre: ANVISA, 2005. URM11.
- 49 PETERLINI, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãos de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v.11, n.1, p.88-95, jan./ fev. 2003.
- 50 PHILLIPS, L.D. **Manual de Terapia Intravenosa.** 2ª ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001. 551p.
- 51 PONG, A. L. Guidelines for the selection of antibacterial therapy in children. **Pediatric Clinics North America**, Orlando, v.52, n.3, p.869-894, Jun. 2005.
- 52 POTOCKI, M. et al. Prospective survey of antibiotic utilization in pediatric hospitalized patients to identify targets for improvement of prescription. **Infection**, Munich, v.31, n.6, p.398-403, Dec. 2003.
- 53 RAMA A.C. R. et al. Aspectos biofarmacêuticos da formulação de medicamentos para neonatos. Fundamentos da complexação de indometacina com hidroxipropil-beta-ciclodextrina para tratamento oral do fechamento do canal arterial. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v.41, n.3, jul./ set. 2005.
- 54 REIS, A. M. M. Farmácia hospitalar. In: OLIVEIRA, A.C. **Infecções hospitalares: epidemiologia, prevenção e controle.** Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. Parte XII. Cap.4, p.636-656.

- 55 SABHARWAL, V.; MARCHANT, C. Fluoroquinolone use in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v.25, n.3, p.257-258, Mar. 2006.
- 56 SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Análise de prescrição de medicamentos em crianças hospitalizadas em Fortaleza. In: I CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE O USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS, 2005, Porto Alegre. **Livro de resumos...** Porto Alegre: ANVISA, 2005. URM2.
- 57 SCHIRM, E.; TOBI, H.; de JONG-VAN DEN BERG, L.,T. W. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. **British Medical Journal**, London, v.324, p.1312-1313, 2002.
- 58 SHIRKEY, H. Therapeutic orphans [editorial]. **Pediatrics**, Evanston, v.104, n.3, p. 583-584, 1999.
- 59 t'JONG, G.W. et al. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. **European Journal Clinical Pharmacology**, Berlin, v.58, n.10, p. 701-705, Feb. 2003.
- 60 TAKETOMO, C. K., HODDING, J. H.; KRAUS, D. M. **Pediatric dosage handbook international**. Ohio: Lexi-comp, 2006. 2069p.
- 61 TAN, E. et al. Dosing information for paediatric patients: are they really "therapeutic orphans"? **Medical Journal of Australia**, Strawberry Hills, v.179, p. 195-198, Aug. 2003.
- 62 TURNER, S. et al. Use of "off-label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. **Lancet**, London, v.347, p. 549-550, Feb. 1996.
- 63 WALSON, P. D., GETSCHMAN, S., KOREN, G. Principles of drug prescribing in infants and children. A practical guide. **Drugs**, New York, v.46, n.2, p.281-288, Aug. 1993. Review.
- 64 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: <http://www.whooc.no/atcddd/>. Acesso em: 20 ago. 2006.

Apêndice A

Questionário de coleta de dados

Questionário Número: _____

1 Nome do fármaco : _____ Apresentações: _____

2. Tipo de Medicamento: 1 industrializado 2 manipulado

3. Forma Farmacêutica: 1 parenteral 2 líquida 3 sólida

4 Classificação ATC Nível 3 do antimicrobiano:

1 Anfencóis 2 Tetraciclina 3 Penicilinas de amplo espectro 4 Penicilinas sensíveis à beta-lactamase

5 Penicilinas resistentes à beta-lactamase 6 Penicilinas e combinações 7 Cefalosporinas 1ª Geração

8 Cefalosporinas 2ª Geração 9 Cefalosporinas 3ª Geração 10 Cefalosporinas 4ª Geração

11 Carbapenênicos 12 Sulfonamidas de ação intermediária 13 Sulfametoxazol+Trimetropim

14 Macrolídeos 15 Lincosamidas 16 Aminoglicosídeos 17 Fluoroquinolonas 18 Outras Quinolonas

19 Glicopeptídeos 20 Polimixinas 21 Derivados imidazólicos 22 Nitrofurantoína

23 Antifúngicos Poliênicos 24 Antifúngicos Triazólicos 25 Hidrazidas

26 Outros fármacos para tratamento da tuberculose 27 Fármacos para tratamento da Hanseníase

28 Antivirais nucleosídeo e nucleotídeo, exceto inibidores da transcriptase reversa 29 Inibidores de

Polimerase 30 inibidores de Protease 31 Nucleosídeos e nucleotídeos inibidores da transcriptase reversa

32 combinações de inibidores de nucleosídeos e inibidores de protease 33 nucleosídeos não análogos

inibidores das transcriptase reversa 34 Outros

5. Disponibilidade de Genérico: 1 SIM 0 NÃO

6 Disponibilidade de Similar 1 SIM 0 NÃO

7. Medicamento utilizado no Hospital Infantil João Paulo II / FHEMIG 1 SIM 0 NÃO

8. Medicamento utilizado no Hospital das Clínicas / UFMG 1 SIM 0 NÃO

9. Medicamento Padronizado no Hospital Infantil João Paulo II / FHEMIG 1 SIM 0 NÃO

10. Medicamento Padronizado no Hospital das Clínicas / UFMG 1 SIM 0 NÃO

Continuação do Apêndice A

Informações Disponíveis na Bula impressa do Medicamento Referência

11. Forma de Explicitação da Indicação para Faixa Etária na Bula impressa

1 Uso Adulto 2 Uso Adulto e Pediátrico 3 Uso Pediátrico 4 Não Consta da Bula

12. Análise do texto da bula em relação a dosagem pediátrica

1 Adequado 1 - Presença de dose/Kg e esquema de administração

2 Adequado 2 - Presença de dose/área superfície corporal e esquema de administração

3 Inadequado 1 - Ausência de dose/Kg ou dose/área superfície corporal e presença do esquema de administração

4 Inadequado 2 - Ausência de dose/Kg ou dose/área superfície corporal e do esquema de administração

5 Inadequado 3 - Presença de dose expressa em dose/Kg e ausência esquema de administração

6 Inadequado 4 - Presença de dose expressa em dose/área superfície corporal e ausência de esquema de administração

7 Inadequado 5 - Indicação de uso pediátrico sem dosagem e esquema de administração.

8 Afirmação ou insinuação que a segurança e efetividade do medicamento não está estabelecida em pediatria

9 Ausência de informação que o medicamento possa ser utilizado nas faixas etárias pediátricas

10. Informação que o medicamento não está aprovado para uso nas faixas etárias pediátricas

11. Informação que o medicamento é contra-indicado para uso nas faixas etárias pediátricas

13 É realizada alguma transformação da forma farmacêutica para adequação ao paciente pediátrico no HIJPII?

1 SIM 0 NÃO QUAL ___ papel medicamentoso 2 não se aplica

___ suspensão ou solução oral

___ cápsula

___ fracionamento estéril da ampola

14 É realizada alguma transformação da forma farmacêutica para adequação ao paciente pediátrico no HC?

1 SIM 0 NÃO QUAL ___ papel medicamentoso 2 não se aplica

___ suspensão ou solução oral

___ cápsula

___ fracionamento estéril da ampola

15 Disponibilidade de forma farmacêutica adequada no mercado não padronizada no HIJPII?

1 SIM 0 NÃO 2 QUAL _____

16 Disponibilidade de forma farmacêutica adequada no mercado não padronizada no HC?

1 SIM 0 NÃO 2 QUAL _____

Continuação do Apêndice A

Informação sobre uso em pediatria em Fontes Terciárias Eletrônicas de Farmacoterapia

17 Disponibilidade de Informação sobre Indicação na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
18 Disponibilidade de Informação sobre dose na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
19 Informação s/dose expressa em relação kg/peso na USP DI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
20 Dose expressa em relação a superfície corporal na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
21 Dose estratificada para neonatos na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
22 Dose estratificada para RN a termo e pré termo na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
23 Ajuste de dose em insuficiência Renal na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
24 Ajuste de dose em insuficiência Hepática na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
25 Precauções em uso pediátrico na USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
Qual: _____			
26 Informação sobre contra indicação em pediatria USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
Qual: _____			
27 Adaptação de forma farmacêutica sólida para pediatria USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
Qual: _____			
28 Estabilidade da forma farmacêutica para pediatria USPDI	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
29 Disponibilidade de Informação sobre Indicação na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
30 Disponibilidade de Informação sobre dose na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
31 Informação s/dose expressa em relação kg/peso na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
32 Dose expressa em relação a superfície corporal na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
33 Dose estratificada para neonatos na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
34 Dose estratificada para RN a termo e pré termo na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
35 Ajuste de dose em Insuficiência Renal na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
36 Ajuste de dose em Insuficiência Hepática na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
37 Precauções em uso pediátrico na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
Qual: _____			
38 Informação sobre contra indicação em pediatria Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
Qual: _____			
39 Adaptação de forma farmacêutica sólida para pediatria na Drugdex	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não Aplica
Qual: _____			

Continuação do Apêndice A

40 Estabilidade da forma farmacêutica para pediatria na Drugdex 1 SIM 0 NÃO 2 Não Aplica
 Dose Sugerida: Referência USPDI

Necessidade de adequação das formas farmacêuticas para uso nas faixas etárias em função das doses recomendadas

40 Adequação p/ RN prematuro < 37 semanas	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não se aplica
41 Adequação p/ RN a termo ≥ 37 semanas	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não se aplica
42 Adequação p/ Lactentes > 28 dias e < 2 anos	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não se aplica
43 Adequação p/ Pré Escolar ≥ 2 e < 6anos	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não se aplica
44 Adequação p/ Escolar ≥ 6 e < 10anos	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não se aplica
45 Adequação p/ Adolescentes ≥ 10anos e < 19 anos	1 <input type="checkbox"/> SIM	0 <input type="checkbox"/> NÃO	2 <input type="checkbox"/> Não se aplica