

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS, NÃO APROVADOS E DE USO
OFF LABEL EM PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

Aluna: Luciana dos Santos

Porto Alegre, 2009.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**MEDICAMENTOS POTENCIALMENTE PERIGOSOS, NÃO APROVADOS E DE USO
OFF LABEL EM PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO**

**Dissertação apresentada por
LUCIANA DOS SANTOS para obtenção do
TÍTULO DE MESTRE em ciências Farmacêuticas.**

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Isabela Heineck

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, em nível de Mestrado – Gestão da Assistência Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 15.04.2009, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. José Roberto Goldim

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Mauro Silveira de Castro

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof^a. Dr^a. Tatiane da Silva Dal Pizzol

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

S237m	Santos, Luciana dos Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off label em prescrições pediátricas de um hospital universitário / Luciana dos Santos. – Porto Alegre : UFRGS, 2009. – 75 p. : il., tab. Dissertação (mestrado). UFRGS. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. 1. Crianças hospitalizadas. 2. Uso off label de medicamentos. 3. Prescrição de medicamentos. I. Heineck, Isabela. II. Título. CDU: 615.2.03
-------	--

Bibliotecária responsável:

Margarida Maria Cordeiro Fonseca Ferreira – CRB10/480

AGRADECIMENTOS

Ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre por oportunizar e permitir mais este avanço na minha vida profissional. Em especial, ao Serviço de Farmácia pelo apoio e incentivo durante o período de realização do mestrado;

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas por ter me acolhido tão bem e, em especial, às secretárias Eliane e Marta por terem me auxiliado pacientemente sempre quando precisei;

À minha orientadora, Isabela Heineck, pela confiança depositada em mim e pela paciência no desenvolvimento deste trabalho ao longo destes anos. Minha eterna gratidão a ela;

À minha “pupila” e amiga, Mariane Martins, pelo auxílio durante a coleta e processamento dos dados;

À colega de mestrado, Laura Alegria, pela eterna amizade, incentivo e por me fazer lembrar da fase de estudante;

Aos familiares e amigos pelo incentivo neste período, o meu muito obrigado;

Em especial, ao meu marido, Luciano, pelo exemplo de paciência, compreensão e incentivo nos momentos bons e ruins.

ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BCPA – Best Pharmaceuticals for Children Act

DEF – Dicionário de Especialidades Farmacêuticas

EMEA – European Medicines Agency

FDA – Food and Drug Administration

FDAMA – Food and Drug Administration Modernization Act

IHI – Institute of Health Care Improvement

MPP – Medicamentos Potencialmente Perigosos

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPT – Office of Pediatric Therapeutics

PIP – Pediatric Investigation Plan

RAM – Reações Adversas a Medicamentos

SUS – Sistema Único de Saúde

Vd - Volume de distribuição aparente

SUMÁRIO

AGRADECIMENTOS	4
ABREVIATURAS	5
RESUMO	8
ABSTRACT	9
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO DA LITERATURA	11
1 PARTICULARIDADES DA CRIANÇA	11
1.1 Composição Corporal.....	11
1.2 Farmacocinética.....	13
1.3 Reações Adversas a Medicamentos.....	15
2 PESQUISA CLÍNICA EM PEDIATRIA	17
2.1 Particularidades da Pesquisa Clínica em Pediatria.....	17
2.2 Desenvolvimento de Regulamentações de Incentivo à Pesquisa.....	18
2.3 Farmacovigilância.....	20
3 USO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA	21
3.1 Medicamentos de Uso Não Aprovado e <i>Off Label</i>	21
3.1.1 <i>Definições</i>	21
3.1.2 <i>Panorama Geral de Uso de Fármacos Off Label</i>	22
3.1.3 <i>Prescrição de Fármacos Off Label em Hospitais</i>	23
3.2 Formulações Inadequadas.....	26
3.3 Medicamentos Potencialmente Perigosos	28
4 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS NA PRÁTICA HOSPITALAR	30
Estudos de Utilização de Medicamentos e Uso Racional.....	30
JUSTIFICATIVA	32
OBJETIVOS	34
Objetivos gerais.....	34
Objetivos específicos.....	34
REFERÊNCIAS	35
ARTIGO - VERSÃO EM PORTUGUÊS	42
CONCLUSÕES	67

CONSIDERAÇÕES FINAIS	69
ANEXOS	70
ANEXO 1- Ficha de coleta dos dados do paciente.....	71
ANEXO 2- Ficha de coleta dos dados de prescrição.....	72
ANEXO 3- Ficha de classificação dos medicamentos	73
ANEXO 4- Classificação <i>off label versus</i> medicamentos envolvidos.....	74

RESUMO

Objetivos: Descrever o uso e determinar a prevalência de medicamentos potencialmente perigosos e de uso *off label* e não aprovados em prescrições de unidades de pediatria geral de um hospital universitário no sul do Brasil. **Método:** Estudo transversal, realizado de novembro de 2007 a janeiro de 2008, envolvendo pacientes até 14 anos de idade, com período de internação superior a 24 horas. Pacientes de unidades de terapia intensiva e oncologia pediátrica foram excluídos. A classificação quanto aos critérios de aprovação da *Food and Drug Administration* foi realizada pela fonte terciária DrugDex-Micromedex e a classificação dos potencialmente perigosos, pelo *Institute for Safe Medication Practices*. **Resultados e discussão:** No período de estudo foram analisadas 342 prescrições de 342 pacientes. O sexo masculino foi o mais freqüente (57%) e mais da metade dos pacientes já apresentavam doenças crônicas à internação. Analgésicos foi a classe terapêutica mais prescrita (26,9%) e entre os *off label*, os antiespasmódicos (31,5%) foram os mais prevalentes. Das prescrições analisadas, aproximadamente 39% tiveram pelo menos um medicamento de uso *off label* prescrito, principalmente em relação à indicação terapêutica (38,4%) e à idade (21,9 %), e 11,8% dos pacientes fizeram uso de fármacos não aprovados. Do total de itens (2026), cerca de 6% foram classificados como potencialmente perigosos, destacando-se os analgésicos opióides (35%). Não houve relação de associação entre medicamentos de uso *off label* e os potencialmente perigosos. **Conclusão:** As frequências encontradas de medicamentos *off label* e não aprovados estão de acordo com a literatura e podem ser consideradas elevadas. Os potencialmente perigosos, apesar da baixa prevalência, oferecem risco pelos efeitos prejudiciais que possam vir a causar nos pacientes. Assim, os medicamentos em destaque neste estudo representam uma preocupação constante em hospitais.

Palavras-chave: crianças hospitalizadas, *off-label*, não licenciado, estudos de utilização, prescrições de fármacos

ABSTRACT

High-alert medications, unlicensed and off label use in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil

Objectives: Describe the use and determine the prevalence of high-alert medications, off label use and unlicensed drugs in prescriptions of general pediatric units of a university hospital in southern Brazil. **Method:** Cross-sectional study, performed from November 2007 to January 2008, involving patients up to 14 years of age, with admission period over 24 hours. Patients of intensive care and pediatric oncology units were excluded. The classification regarding the Food and Drug Administration approval criteria was performed according to the DrugDex-Micromedex tertiary source and the classification of high-alert medications according to the Institute for Safe Medication Practices. **Results e discussion:** In the study period, 342 prescriptions were analyzed. Males were more frequent (57%) and over half of the patients already presented chronic diseases for admission. Analgesic drugs were the most frequently prescribed therapeutic class of drugs (26.9%) and among the off-label drugs, antispasmodic drugs (31.5%) were the most prevalent. Around 39% of the analyzed prescriptions had at least one off-label use drug, especially in relation to therapeutic indication (38.4%) and age (21.9%), and 11.8% of the patients received unlicensed drugs. About 6% of the total items (2026) were classified as high-alert medications, such as opioid analgesic drugs (35%). No relation of association was observed between off-label use and high-alert medications. **Conclusion:** The frequency analyses found of off-label and unlicensed drugs are according to the literature and can be considered as high. The high-alert medications, although of low prevalence, offer risks due to negative effects that can occur in patients. Then, the drugs highlighted in this study constitute a constant concern in hospitals.

Key words: hospitalized children, off-label drugs, unlicensed drugs, drug utilization studies, drug prescriptions

INTRODUÇÃO

As crianças, em especial no primeiro ano de vida, por falta de alternativas terapêuticas, tornam-se vulneráveis quanto à utilização de medicamentos, seja em relação aos efeitos benéficos esperados, seja em relação aos efeitos indesejados (KIMLAND *et al*, 2007; NOVAK e ALLEN, 2007).

Em relação aos efeitos farmacodinâmicos, estes são muito difíceis de serem avaliados em crianças e em virtude disso praticamente não há relatos na literatura (SAAVEDRA *et al*, 2008).

As evidências de mudanças mais significantes são observadas em relação à farmacocinética, pois estágios importantes como a absorção e metabolização de fármacos podem ser influenciados por variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrintestinal, deficiência enzimática e imaturidade hepática (NOVAK e ALLEN, 2007; SAAVEDRA *et al*, 2008).

SHIRKEY (1999) definiu as crianças como *órfãos terapêuticos* por não serem incluídas freqüentemente em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos. A falta de incentivo à pesquisa clínica envolvendo crianças, por motivos legais, éticos e econômicos, faz com que fármacos aprovados para uso em adultos sejam utilizados em crianças, através da extrapolação de doses, indicações e modificações de formas farmacêuticas (MEADOWS, 2003).

Fármacos não aprovados são os não licenciados para uso em crianças como um todo; enquanto que os *off label* são licenciados, mas utilizados em circunstâncias não aprovadas considerando indicação terapêutica, idade, dose, freqüência de administração e/ou apresentação (TURNER *et al*, 1999; DI PAOLO *et al*, 2006).

Além da classificação que leva em consideração os critérios de aprovação dos medicamentos, estes também podem ser classificados segundo o potencial de risco. Os chamados medicamentos potencialmente perigosos (MPP) são assim definidos por apresentarem riscos elevados de desenvolverem reações adversas graves se administrados incorretamente (COHEN, 2007). Muitos dos MPP utilizados em unidades

pediátricas são *off label* ou não aprovados (FREDERICO, 2007; MEISEL e MEISEL, 2007).

O risco de desenvolvimento de reações adversas a medicamentos aumenta com a prescrição e uso de fármacos não aprovados e *off label*, estima-se que entre 23 – 60% desses fármacos sejam responsáveis por RAM em crianças (TURNER *et al*, 1999; CUZZOLIN *et al*, 2006; PATEL *et al*, 2007).

A prevalência de prescrição e uso de fármacos não licenciados em crianças é um problema evidente não só em hospitais, mas também na comunidade e, geralmente, entre as classes terapêuticas mais envolvidas estão os antibacterianos de uso sistêmico, antiasmáticos e analgésicos (CUZZOLIN *et al*, 2003).

Segundo a literatura, o uso de fármacos *off label* na atenção primária pode variar de 11 a 37% (SCHRIM *et al*, 2003; PANDOLFINI e BONATI, 2005). Já em crianças hospitalizadas, de 30 a 50% dos fármacos são de uso *off label* (EKINS-DAUKES *et al*, 2005; DI PAOLO *et al*, 2006; HSIEN *et al*, 2008).

Há relatos de que em hospitais, unidades de neonatologia, terapia intensiva e cirúrgica pediátrica utilizam extensamente fármacos *off label* e não aprovados (CARVALHO *et al*, 2003; PANDOLFINI e BONATI, 2005; DELL AERA, 2007).

Atualmente, regulamentações da *Food and Drug Administration* e *European Medicines Agency*, que incentivam a inclusão dos “órfãos terapêuticos” em pesquisas clínicas, vem aumentando os estudos de segurança e eficácia dos fármacos para crianças (MURPHY, 2007; PANDOLFINI e BONATI, 2008). Considerando a problemática da utilização de medicamentos nesta população, ainda são realizados poucos estudos sobre este tema no Brasil. Desta forma, este estudo tem como objetivo determinar a frequência de uso de medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e *off label* em unidades pediátricas gerais de um hospital universitário.

REVISÃO DA LITERATURA

Para a revisão do tema principal, utilizaram-se as palavras-chave *children, paediatric, therapeutic orphan, drugs, unlicensed, off label, off license, unapproved prescribing, inpatients, safety, adverse reactions, hospital, high-alert medication*. Buscaram-se artigos nas bases de dados MedLine (Pubmed) e Bireme (Scielo/ Lilacs).

1 PARTICULARIDADES DA CRIANÇA

1.1 Composição Corporal

A composição corporal de um indivíduo varia conforme a quantidade de água, gordura e proteínas plasmáticas (ALCORN e MCNAMARA, 2003). A água está entre os constituintes corporais que apresenta o maior volume, correspondendo a 80% do peso de um recém-nascido, diminuindo com o avançar do desenvolvimento e atingindo 55% quando adulto. Essa variação de água corporal determinará a necessidade de ajuste e seleção adequada de fármacos hidrossolúveis nas crianças em relação aos adultos (ARAÚJO *et al*, 2002; NOVAK e ALLEN, 2007; SAAVEDRA *et al*, 2008).

À medida que diminui a porcentagem de água corporal, aumenta a porcentagem de gordura, que em recém-nascido corresponde a aproximadamente 15% do peso e entre os quatro ou cinco meses se duplica (MALGOR e VALSECIA, 2000).

A área de superfície, em relação à massa corporal, é maior em bebês e crianças menores do que em crianças maiores e adultos jovens (OMS, 2007).

1.2 Farmacocinética

Crianças apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam ao longo do seu desenvolvimento, tornando-as especialmente vulneráveis quanto à utilização de medicamentos (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002; KIMLAND *et al*, 2007; SANTOS *et al*, 2008).

Desde o nascimento até a idade adulta se produzem várias modificações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que afetam os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos (MALGOR e VALSECIA, 2000; RAKHMANINA e ANKER, 2006). A idade é uma das principais variáveis que influenciará na metabolização dos fármacos e nos subseqüentes efeitos no organismo (NOVAK e ALLEN, 2007). Diante disso, crianças não podem ser consideradas como adultos pequenos, pois reagem de forma diferente destes (MALGOR e VALSECIA, 2000; DELL AERA *et al*, 2007).

A maioria dos fármacos administrados por via oral é absorvida no intestino delgado. A presença ou ausência de alimentos, pH gástrico, tempo de esvaziamento gástrico e motilidade gastrintestinal são variáveis que podem influenciar na velocidade e quantidade de fármaco absorvido no organismo das crianças (MALGOR e VALSECIA, 2000; RAKHMANINA e ANKER, 2006; SAAVEDRA *et al*, 2008). As variações de pH gástrico que ocorrem durante o desenvolvimento da criança, de alcalino ao nascimento passando para ácido nas primeiras 24-48 horas e alcançando valores de adultos aproximadamente no segundo ano de idade, podem interferir na biodisponibilidade de fármacos de caráter ácido ou básico (ALCORN e MCNAMARA, 2003). Também, nos recém-nascidos e lactentes, há uma maior imaturidade da função biliar, com pouca secreção de sais biliares que podem afetar a absorção de fármacos lipossolúveis (ALCORN e MCNAMARA, 2003; SAAVEDRA *et al*, 2008). Em relação à velocidade de absorção em crianças, recomendam-se formulações em que o fármaco esteja na forma líquida por ser mais rapidamente absorvido (SAAVEDRA *et al*, 2008).

Após o fármaco ser absorvido, este deve ser distribuído pelos fluidos e líquidos corporais parte ligado a proteínas plasmáticas, parte na forma livre que é a fração farmacologicamente ativa que chegará ao sítio de ação (MALGOR e VALSECIA, 2000).

Ao nascimento, a concentração das proteínas plasmáticas (albumina e alfa – 1 glicoproteína ácida) está diminuída e pode interferir na distribuição dos fármacos (ALCORN e MCNAMARA, 2003; RAKHMANINA e ANKER, 2006).

O volume de distribuição aparente (Vd) de um fármaco permite saber a quantidade total de fármaco no organismo em relação à sua concentração sanguínea (MALGOR e VALSECIA, 2000). O Vd varia nas diferentes faixas etárias por depender da composição e da quantidade de água corporal (KEARNS, 1998; SAAVEDRA *et al*, 2008). Devido a isso, o Vd de alguns fármacos é maior em recém-nascidos do que em crianças maiores (ALCORN e MCNAMARA, 2003; RANG *et al*, 2003; RAKHMANINA e ANKER, 2006).

Os fármacos para serem eliminados do organismo devem ser transformados em compostos mais polares e hidrossolúveis. O fígado é o principal órgão responsável pelo metabolismo dos fármacos, mas também pulmões, rins e trato gastrointestinal são importantes sítios de metabolismo (NOVAK e ALLEN, 2007; SAAVEDRA *et al*, 2008). A biotransformação, através de sistemas metabolizadores como citocromo P450, sulfotransferases e n-acetiltransferases, origina metabólitos geralmente inativos (KEARNS, 1998; MALGOR e VALSECIA, 2000). Em recém-nascidos, o sistema enzimático citocromo P450 e outras enzimas responsáveis pelas reações de oxidação e redução apresentam baixa atividade de metabolização, aumentando com a idade (MALGOR e VALSECIA, 2000; RANG *et al*, 2003; RAKHMANINA e ANKER, 2006).

A excreção dos fármacos e metabólitos, através do sistema urinário, é limitada ao nascimento devido à imaturidade anatômica e funcional dos rins, correspondendo a uma secreção tubular e também a uma filtração glomerular reduzidas, sendo que a filtração corresponde a apenas 30% em relação à do adulto (MALGOR e VALSECIA, 2000; ARAÚJO *et al*, 2002; RANG *et al*, 2003; SAAVEDRA *et al*, 2008). Desta forma, as meias-vidas de eliminação plasmática de fármacos eliminados pelos rins e, também, pelo fígado são maiores em recém-nascidos do que em adultos (RANG *et al*, 2003). O desenvolvimento final da função renal se dá, aproximadamente, do primeiro ao terceiro ano de idade (MALGOR e VALSECIA, 2000; NOVAK e ALLEN, 2007).

1.3 Reações Adversas a Medicamentos

Segundo a OMS (2007), reação adversa a medicamentos (RAM) não inclui só a reação causada durante o uso normal do medicamento, mas também, reações relacionadas com erros de administração e também com usos não aprovados.

Imaturidade fisiológica, principalmente no primeiro ano de vida, uso de polifarmácia, tempo de internação hospitalar, uso de fármacos sem aprovação ou com estudos clínicos com deficientes evidências clínicas, sendo prescritos fora das indicações aprovadas, entre outros, são fatores de risco que predisõem o desencadeamento de RAM em crianças (JONVILLE-BÉRA *et al*, 2002; SANTOS e COELHO, 2004; FATTAHI *et al*, 2005; DELL AERA *et al*, 2007; OMS, 2007).

A prevalência de RAM em crianças varia de 0,16 a 15,7% e são responsáveis por 0,6 a 4,1% das admissões de crianças nos hospitais, geralmente associadas a fármacos antimicrobianos (JONVILLE-BÉRA *et al*, 2002; WEISS *et al*, 2002; FATTAHI *et al*, 2005; STEWART *et al*, 2005; KONGKAEW *et al*, 2008). Nos casos de reações adversas confirmadas, de 7 a 20% são consideradas graves podendo causar prejuízos irreversíveis à criança (WEISS *et al*, 2002).

A prescrição de fármacos não aprovados e *off label* contribui para o aumento do risco e da frequência de desenvolvimento de reações adversas nesta população (TURNER *et al*, 1999; GAZARIAN *et al*, 2006; PATEL *et al*, 2007; SANTOS *et al*, 2008). Estima-se que entre 23 – 60% desses fármacos prescritos estão envolvidos em RAM (CUZZOLIN *et al*, 2006; PATEL *et al*, 2007). Enquanto que, com o uso de medicamentos aprovados sem restrições de aprovação, a taxa é de 3,9% (TURNER *et al*, 1999).

A frequência de RAM, em crianças hospitalizadas, em relação ao uso de medicamentos não aprovados e *off label*, pode variar de 6 a 20% dependendo da faixa etária, morbidade e da unidade hospitalar, se clínica geral, cirúrgica ou terapia intensiva (TURNER *et al*, 1999; NAUBERT *et al*, 2004; DI PAOLO *et al*, 2006; KIMLAND *et al*, 2007). Relatou-se em estudo que ao se acompanhar pacientes de unidade de terapia

intensiva, um terço das RAM detectadas envolvia o uso de algum fármaco *off label*, destas 8 foram consideradas graves (CHOONARA e CONROY, 2002).

Turner *et al* (1999) concluiu que o número de medicamentos administrados foi associado com o risco de desenvolvimento de RAM. Ou seja, pacientes expostos a um número maior de medicamentos podem apresentar mais reações adversas ($p < 0,0001$). Porém, não encontrou associação entre o uso de medicamentos *off label* ou não aprovados com as RAM ($p < 0,106$).

Da mesma forma, excipientes de formulações *off label*, preparadas a partir de formas sólidas, são responsáveis por muitas RAM em crianças hospitalizadas (KAIRUZ *et al*, 2007b).

Em estudo realizado recentemente por SANTOS *et al* (2008), a incidência de RAM em pacientes pediátricos hospitalizados expostos ao menos a um fármaco *off label*, foi de 16,3%, destacando-se reações dermatológicas causadas por antibióticos.

Verifica-se, também, uma certa dificuldade em se desenvolver farmacovigilância nesta população, pois a falta de habilidade, dependendo da faixa etária, em descrever os efeitos adversos dos medicamentos, prejudica o uso com segurança do fármaco (PLANNER *et al*, 2008). Também, a subnotificação das RAM colabora para os problemas encontrados na farmacovigilância em pediatria; nos Estados Unidos, estima-se que somente entre 1 a 10% das reações adversas em crianças são notificadas à FDA (SMITH *et al*, 2008).

Alguns medicamentos são classificados como potencialmente perigosos (MPP) por apresentam um risco maior de causarem efeitos adversos, podendo, inclusive, levar a óbito, se administrados de forma incorreta (COHEN, 2007). Há poucos estudos sobre uso de MPP e seus riscos em crianças e os existentes foram desenvolvidos em unidades de emergência pediátrica (KAUSHAL *et al*, 2004; CADWELL, 2008).

2 PESQUISA CLÍNICA EM PEDIATRIA

2.1 Particularidades da Pesquisa Clínica em Pediatria

Há mais de 35 anos, o termo *órfãos terapêuticos* foi utilizado para descrever que, geralmente, as crianças não são incluídas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos, seja por motivos legais, éticos ou econômicos (SHIRKEY, 1999; MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002; CARVALHO *et al*, 2003; ROBERTS *et al*, 2003; PETERLINI *et al*, 2003).

Exemplos como as malformações congênitas, associadas à talidomida, nos anos 60, desenvolvimento de *kernicterus* (dano cerebral grave associado a hiperbilirrubinemia neonatal) com uso de sulfonamidas em neonatos, síndrome do bebê cinzento (*Gray baby syndrome*) associado ao uso de cloranfenicol no período neonatal, e, mais recentemente, arritmias cardíacas com uso de cisaprida utilizada para tratamento de refluxo gastroesofágico, alertaram para a necessidade de normas que regulamentassem a experimentação e comercialização de novos fármacos em pediatria, garantindo segurança, eficácia e qualidade (SHIRKEY, 1999; CUZZOLIN *et al*, 2003; VALE, 2006; DELL AERA *et al*, 2007; OMS, 2007).

A falta de investigação nos diferentes grupos da população pediátrica deve-se à associação de diversos fatores, entre os quais pode-se citar o baixo retorno financeiro para a indústria farmacêutica, dificuldades em realizar ensaios clínicos devido às questões éticas envolvendo a seleção de indivíduos, necessidade de equipamento e técnicas médicas apropriadas para pediatria e falta de especialistas em farmacologia pediátrica (MEADOWS, 2003).

Além disso, contribuem para a dificuldade de realização de ensaios clínicos: a) a baixa incidência e prevalência de determinadas enfermidades específicas nesta população e a utilização de determinados fármacos por um número reduzido de indivíduos; b) a necessidade de ajustes nas dosagens para diferentes faixas etárias de acordo com o peso ou área de superfície corporal para se evitar a inefetividade

(subdose) ou toxicidade (sobredose) do fármaco; c) diferenças nos padrões e desfechos das patologias em relação ao paciente adulto; d) a escassez de relatos de reações adversas com o uso prolongado de fármacos; e) a falta de preparações adequadas, considerando formas farmacêuticas e excipientes (T'JONG *et al*, 2002; MEADOWS, 2003; VALE, 2006; GAZARIAN *et al*, 2006; WALLER, 2007; DELL AERA *et al*, 2007).

2.2 Desenvolvimento de Regulamentações de Incentivo à Pesquisa

A FDA, por meio de regulamentações, vem permitindo que a eficácia de um fármaco possa ser extrapolada de estudos efetuados em adultos para crianças, desde que sejam realizados estudos de farmacocinética e farmacodinâmica para comprovar a segurança e eficácia no uso em pediatria (CUZZOLIN *et al*, 2003; MEADOWS, 2003; VALE, 2006).

Incentivos de mudança na legislação, envolvendo crianças e redução de uso de fármacos *off label*, como a *FDA Pediatric Rule, Food and Drug Administration Modernization Act (FDAMA)* e *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*, desde 1987, vêm estimulando o desenvolvimento e conhecimento de medicamentos para pediatria nos Estados Unidos. Como objetivos específicos pretendem aumentar a disponibilidade de formulações e de medicamentos adequadamente testados quanto à segurança, estabilidade e farmacocinética e incentivar a realização de ensaios clínicos em crianças (ROBERTS *et al*, 2003; MEADOWS, 2003; EKINS-DAUKERS *et al*, 2004; BOOTS *et al*, 2007).

Na União Européia, o EMEA criou legislação similar, a *Better Medicines for Children*, que entrou vigor em 2007, principalmente regulamentando a obrigatoriedade de investigação pediátrica para todos os novos medicamentos desenvolvidos para adultos e com potencial para serem usados em crianças (SCHIRM *et al*, 2003; CONROY e McINTYRE, 2005). A regulamentação das condições de uso destes medicamentos na população em estudo será realizada por meio do *Pediatric Investigation Plan (PIP)*. Em contrapartida haverá financiamento à pesquisa clínica para

obtenção de dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e desenvolvimento de novas formulações e a garantia de proteção dos direitos de comercialização por um período de 10 anos (BOOTS *et al*, 2007; DUNNE, 2007; DONNELLY, 2008; HAWCUTT e SMYTH, 2008).

Até 2003, somente 20 a 30% dos fármacos comercializados nos Estados Unidos eram aprovados para uso em crianças (MEADOWS, 2003). Após as mudanças propostas pela FDA, até início de 2007, foram solicitados novos estudos para cerca de 341 produtos. Dos novos produtos submetidos para avaliação, 150 já apresentavam estudos envolvendo crianças e em 12 ocorreram modificações de informações nas monografias e bulas, referente principalmente a instruções de novas dosagens para menores (MURPHY, 2007).

Na União Européia, o EMEA, de 1995 a 2005, aprovou 33% dos fármacos submetidos para usos em crianças, sendo que 51% destes fármacos somente foram aprovados após realização de estudos adicionais. A pesquisa e a inclusão de informações farmacocinéticas e farmacodinâmicas aumentou de 77% para 91%, sendo que quase um terço das substâncias ativas foram aprovadas levando-se em conta dados de segurança e eficácia clínica (CECI *et al*, 2006; BOOTS *et al*, 2007). Em relação aos ensaios clínicos, as categorias terapêuticas mais pesquisadas são relacionadas às doenças infecciosas e parasitárias (21,4%), neoplasias (18,2%) e doenças do sistema nervoso central (10,3%). Medicamentos para doenças malignas, asma e sedação são prioridades na avaliação do EMEA, no entanto, representaram 18,2%, 3,2% e 0,8% dos ensaios clínicos, respectivamente (PANDOLFINI e BONATI, 2008).

Modificações na legislação têm o intuito de aumentar a segurança de medicamentos para uso em crianças, incentivando a investigação, desenvolvimento e autorização de fármacos baseados na experiência pediátrica específica, sem submeter esta população a ensaios clínicos desnecessários (OMS, 2007).

No Brasil, a ANVISA, não tem uma legislação específica para avaliar solicitações de registro de novos fármacos para crianças. Desta forma, analisa o pedido de registro do medicamento em suas indicações de uso, considerando estudos clínicos,

geralmente desenvolvidos com indivíduos adultos, para certificar-se da segurança e eficácia. Pode ocorrer que um medicamento não seja aprovado no país de origem e aprovado pela ANVISA para uso no país, como também a situação inversa (ANVISA, 2005).

A indústria só pode promover a utilização do medicamento nas indicações aprovadas pela agência reguladora local. A prescrição, no entanto, é de responsabilidade médica, podendo o medicamento ser prescrito para situações diversas, aprovadas ou não, desde que clinicamente aceitáveis (DICK *et al*, 2003; ANVISA, 2005; RADLEY *et al*, 2006; GAZARIAN *et al*, 2006).

2.3 Farmacovigilância

O número de indivíduos participantes dos ensaios clínicos de fase I, II e III é pequeno e isto acaba limitando a capacidade de observar reações adversas menos comuns. Têm-se dificuldades em se acompanhar RAM em crianças pela falta de habilidade de comunicação, também pelo grande número de relatos de ingestões acidentais em menores e ingestões suicidas em adolescentes e a dificuldade em se acompanhar a longo prazo o impacto do fármaco nos diversos sistemas (OMS, 2007).

Programas de farmacovigilância estão sendo implantados a fim de monitorar a segurança no uso dos fármacos e documentos como o *Guidelines on Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population*, na União Européia e serviços como o *Office of Pediatric Therapeutics (OPT)*, nos Estados Unidos, estão sendo organizados para apoiar estas iniciativas (OMS, 2007; PLANNER *et al*, 2008).

No Canadá, as associações pediátricas notificam as RAM provocadas por produtos sem aprovação oficial para um centro nacional para que mais tarde estas informações funcionem como alertas de segurança no uso de medicamentos em crianças (OMS, 2007).

3 USO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

3.1 Medicamentos de Uso Não Aprovado e *Off Label*

O uso de medicamentos não aprovados e *off label* em pacientes pediátricos é uma prática comum realizada nos hospitais (DICK *et al*, 2003; CUZZOLIN *et al*, 2003; NAUBERT *et al*, 2004; HSIEN *et al*, 2008). Esta prática pode trazer resultados benéficos, indicando novos caminhos para a pesquisa científica na padronização de indicações e dosagens. Por outro lado, pode acarretar aparecimento de reações adversas, além da falta de efeito terapêutico (ROBERTS *et al*, 2003; EKINS-DAUKES *et al*, 2004; KAIRUZ *et al*, 2007a).

3.1.1 Definições

Na literatura verifica-se que há sobreposição dos conceitos de *fármacos de uso não aprovado* e *off label*. Alguns autores utilizam os dois termos indistintamente. Isto, por que, trata-se de uso não oficial, não descrito e que pode ser classificado como irracional pela falta de evidências clínicas de segurança e efetividade (GAZARIAN *et al*, 2006; MARCHETTI *et al*, 2007; NEUBERT *et al*, 2008).

Para os que fazem distinção, tem-se que termo *não aprovado* considera os medicamentos sem registro e contra-indicado para uso em crianças em qualquer situação, incluindo os manufacturados ou modificados no hospital (DICK *et al*, 2003; CARVALHO *et al*, 2003; DI PAOLO *et al*, 2006; BOOTS *et al*, 2007; SANTOS *et al*, 2008).

No entanto, segundo KAIRUZ *et al* (2007a), os fármacos reformulados nos hospitais seriam considerados como *off label*, pois estão licenciados, mas a formulação não está adequada para o uso, enquanto que os fármacos que não possuem licença para uso, se manufacturados, serão de uso não aprovado e não *off label*.

Já NEUBERT *et al* (2008) diz que a falta de informações sobre propriedades físico-químicas das preparações extemporâneas manipuladas em hospitais pode afetar, com certa relevância, as características farmacológicas do fármaco, sendo, então, os produtos modificados classificados como não aprovados.

O termo *off label* considera medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula ou compêndios oficiais, como em relação à sobre ou subdoses, intervalos inadequados de administração, indicações não descritas no registro, abaixo da faixa etária para o qual está licenciado, via de administração alternativa, uso contra-indicado para a população em uso e apresentações inadequadas para uso (TURNER *et al*, 1999; PAOLO *et al*, 2006; NEUBERT *et al*, 2008).

3.1.2 Panorama Geral de Uso de Fármacos Off Label

A literatura relata que entre 11 - 80% dos fármacos comercializados para adultos não são destinados para uso em pediatria, porém essa falta de indicação não significa necessariamente que o fármaco seja ineficaz, perigoso ou contra-indicado para uso nestes pacientes (NAHATA, 1999; ROBERTS *et al*, 2003; PANDOLFINI e BONATI, 2005; BOOTS *et al*, 2007; MARCHETTI *et al*, 2007).

Na Europa, somente 35% dos fármacos disponíveis comercialmente são aprovados para uso pediátrico; da mesma forma, nos Estados Unidos, até 2003, entre 20 – 30% dos fármacos tinham aprovação para uso em crianças (MEADOWS, 2003; ROBERTS *et al*, 2003; BOOTS *et al*, 2007).

A alta prevalência de prescrições com medicamentos *off label* (30 a 50%) e não aprovados (11%) em pacientes pediátricos hospitalizados já foi descrita em vários estudos (CARVALHO *et al*, 2003; PANDOLFINI e BONATI, 2005; EKINS-DAUKES *et al*, 2005; DI PAOLO *et al*, 2006; HSIEN *et al*, 2008).

Também, é alta a taxa de prescrição de fármacos *off label* e não aprovados para crianças fora do ambiente hospitalar podendo variar de 11 a 37% (SCHRIM *et al*, 2003; EKINS-DAUKES *et al*, 2004; PANDOLFINI e BONATI, 2005). Em estudos europeus,

com crianças atendidas na atenção primária, entre 20 - 30% das prescrições apresentavam, ao menos, um medicamento *off label* ou não aprovado. Destacando-se aqueles para uso em doenças oftálmicas/otológicas e respiratórias, entre eles, antibióticos e broncodilatadores, sendo a dose o principal item *off label* ('T JONG *et al*, 2003; SCHRIM *et al*, 2003; EKINS-DAUKES *et al*, 2004; 'T JONG *et al*, 2004). No Reino Unido, WONG *et al* (2006) avaliou que de 338 crianças que tiveram alta hospitalar com receitas de medicamentos, cerca de 12% dos itens prescritos eram de uso *off label* ou não aprovado, dificultando o acesso e o cumprimento do tratamento na atenção primária.

Mais recentemente, em estudo de coorte realizado com 675 868 crianças de três países europeus, Reino Unido, Itália e Holanda, com 66%, 19% e 15% dos participantes, respectivamente em cada país, buscou-se avaliar o perfil medicamentoso na atenção primária nestes países. Crianças menores de 2 anos de idade, principalmente da Holanda e Reino Unido, apresentaram maior prevalência de fármacos *off label* prescritos, sendo que os antifúngicos de uso tópico foram utilizados por crianças de todas as faixas etárias como uso *off label* (STURKENBOOM *et al*, 2008).

Embora os índices de uso de fármacos *off label* na atenção primária sejam menores do que os dos hospitais, consideram-se estes índices elevados e preocupantes, já que muitos destes medicamentos também são de venda livre (EKINS-DAUKES *et al*, 2004; STEWART *et al*, 2007).

Os medicamentos mais comumente prescritos de uso não aprovado e *off label*, na comunidade e hospitais, são antibióticos, antiasmáticos, analgésicos e aqueles para uso no trato gastrointestinal (CUZZOLIN *et al*, 2003; HSIEN *et al*, 2008).

3.1.3 Prescrição de Fármacos Off Label em Hospitais

Medicamentos *off label* e não aprovados são mais extensamente utilizados em unidades de neonatologia, de terapia intensiva e cirúrgica pediátricas (CUZZOLIN *et al*,

2003; PANDOLFINI e BONATI, 2005; DELL AERA *et al*, 2007). No Brasil, segundo SANTOS *et al* (2008), muitos fármacos utilizados em crianças, em especial nos hospitais, são de uso *off label*.

A prática de uso de medicamentos *off label* é considerada como uma desvantagem para as crianças hospitalizadas. Segundo 63,8% dos médicos escoceses questionados sobre o assunto, faltam dados de eficácia e 48,3% preocupam-se com a falta de segurança no uso e riscos de efeitos colaterais a longo prazo, apesar de ser considerada prática comum por 55% deles (McLAY *et al*, 2006). Da mesma forma, MARCHETTI *et al* (2007) verificou que segundo a percepção de pediatras italianos, noventa e cinco (48,9%) dos medicamentos identificados no estudo eram prescritos abaixo ou fora da idade recomendada.

Unidades de Neonatologia

Nos hospitais, as unidades de neonatologia fazem grande uso de fármacos *off label* e não aprovados, podendo chegar até a 90% ou mais a proporção de neonatos em uso, sendo que, em torno de 60% dos fármacos são *off label* para indicação terapêutica (ROBERTS *et al*, 2003; CONROY e McINTYRE, 2005; GAZARIAN *et al*, 2006; BOOTS *et al*, 2007).

A proporção de crianças que recebem ao menos um fármaco *off label* ou não aprovado é muito maior em unidades neonatais do que em unidades pediátricas gerais (PANDOLFINI e BONATI, 2005; CONROY e McINTYRE, 2005).

Segundo O`DONNELL *et al* (2002), em estudo realizado em unidades de terapia intensiva neonatal da Austrália, cerca de 80% dos neonatos receberam ao menos um fármaco *off label* ou não aprovado, sendo que 11% foram classificados como não aprovados e 47% como *off label*, principalmente para indicação terapêutica. Também, em estudo mais recente, DELL AERA *et al* (2007) relatou que, em unidades neonatais da Itália, dos 27,8% fármacos *off label* encontrados, 45% apresentaram não conformidades com as doses, pois estavam abaixo da faixa posológica indicada, e

entre os fármacos mais prescritos estavam os antibióticos de uso sistêmico, como, por exemplo, a amicacina.

Unidades de Pediatria Geral

Em pesquisa realizada em cinco hospitais europeus, 39% dos fármacos prescritos foram de uso *off label* e 7%, não aprovados. Os analgésicos e os broncodilatadores foram os fármacos mais prescritos como *off label* e aproximadamente 67% das crianças receberam ao menos um fármaco *off label* ou não aprovado (CONROY *et al*, 2000).

Em estudo alemão, avaliou-se que 61% das crianças hospitalizadas receberam ao menos um fármaco *off label* ou não aprovado durante a internação, sendo 31% o total de *off label* prescritos e entre as classes terapêuticas, destacaram-se os antibióticos, analgésicos e fármacos para sistema respiratório e trato gastrintestinal (HSIEN *et al*, 2008).

Na Holanda, dos 44% dos fármacos *off label* e dos 28% dos não aprovados prescritos, obteve-se que 92% das crianças receberam ao menos um fármaco não licenciado durante a hospitalização e a taxa de uso foi maior em menores de 6 meses, sendo que os maiores problemas foram encontrados em relação à dose e à frequência de administração, em 24,4% dos casos (T' JONG *et al*, 2002).

Em estudo recente realizado por SANTOS *et al* (2008), em hospital universitário do Ceará - Brasil, com coorte de 272 crianças de unidades gerais, de zero a 16 anos de idade, aproximadamente 22% receberam ao menos um fármaco de uso não aprovado e 60% ao menos um fármaco *off label* durante a internação. Dos fármacos de uso *off label* (39,6%), cerca de 17,7% foram para dose e frequência de administração. A classificação quanto aos critérios de aprovação foi realizado mediante o bulário eletrônico da ANVISA e o catálogo de Especialidades Farmacêuticas (DEF).

Unidades de Terapia Intensiva e Cirúrgica Pediátricas

Da mesma forma, em hospital universitário suíço, verificou-se que a unidade de terapia intensiva pediátrica fez uso de 58% de fármacos *off label* e a unidade cirúrgica de 37%, sendo a morfina o fármaco mais prescrito fora dos padrões de licença (DI PAOLO *et al*, 2006).

Nos Estados Unidos, durante o período de um ano, cerca de 78% das crianças receberam ao menos um fármaco *off label*, sendo que, em unidades cirúrgicas, essa taxa se aproximou dos 90%, elevando-se, com isso, os gastos com medicamentos nos hospitais americanos (SHAH *et al*, 2007).

No Brasil, Carvalho *et al* (2003), em unidade de terapia intensiva de hospital universitário, verificou a prevalência de 49,5% para fármacos de uso *off label* e de 10,5% para os não aprovados, sendo a indicação terapêutica não aprovada o item mais prevalente em 50% dos pacientes.

3.2 Formulações Inadequadas

Muitas especialidades farmacêuticas só estão disponíveis em formas farmacêuticas sólidas formuladas para adultos e que ao serem modificadas para crianças apresentam problemas relacionados às características dos excipientes, palatabilidade ou estabilidade da forma modificada. O uso de comprimidos ou cápsulas para a preparação de formulações líquidas para crianças é um risco na ausência de informações sobre biodisponibilidade e estabilidade físico-química e microbiológica (NAHATA, 1999; CONROY e McINTYRE, 2005; OMS, 2007; HSIEN *et al*, 2008; NAHATA e ALLEN, 2008).

Grande parte dos medicamentos que são comercializados em formulações líquidas só existe em concentrações inadequadas para medição rigorosa de pequenos volumes correspondentes à dose prescrita / indicada, o que obriga a diluição dessas preparações podendo originar erros de medicação (NAHATA, 1999; PANDOLFINI e BONATI, 2005; OMS, 2007).

A falta de formulações líquidas orais não é problema só para crianças, mas também, para adultos com problemas de deglutição e em uso de sondas de alimentação enteral (KAIRUZ *et al*, 2007b). Além disso, para a derivação de forma sólida em líquida oral, há a necessidade de agentes flavorizantes para mascar características organolépticas da solução extemporânea o que pode acarretar reações adversas (NAHATA e ALLEN, 2008; WILLIANS, 2008).

A reformulação de uma forma de dosagem em uma preparação extemporânea não estéril, oral ou tópica, fora das especificações de sua aprovação, é caracterizada como um produto *off label*. Riscos associados com formulações *off label* incluem erros na inacurácia dos cálculos, seleção incorreta dos excipientes, instabilidade química dos excipientes, reações químicas do produto acabado, além do desencadeamento de possíveis RAM (KAIRUZ *et al*, 2007a). Também, na falta de formulações orais adequadas, soluções injetáveis não devem ser administradas por via oral pela presença de excipientes contra-indicados para crianças e pela pobre biodisponibilidade oral (KAIRUZ *et al*, 2007b).

Em relação à presença de excipientes contra-indicados em pediatria, algumas especialidades farmacêuticas contêm álcool benzílico, propilenoglicol, glicerol, fenol, entre outros, que são referidos como causadores de efeitos adversos e são utilizados como agentes solubilizantes ou conservantes (KAIRUZ *et al*, 2007a). Também muitos desses excipientes estão presentes em formulações extemporâneas e são utilizados no preparo de formulações líquidas para crianças (NAHATA, 1999; KAIRUZ *et al*, 2007b).

O propilenoglicol é considerado um solvente de baixa absorção sistêmica, porém seu tempo de meia-vida em neonatos é de 16,9 horas comparado com 5 horas dos adultos. Deve ser utilizado com precaução em crianças abaixo de 4 anos, já que sua excreção é renal e o uso concomitante de formulações contendo propilenoglicol pode reduzir o processo de metabolização e desencadear depressão no Sistema Nervoso Central (KAIRUZ *et al*, 2007a; NAHATA e ALLEN, 2008).

O álcool benzílico é comumente utilizado como conservante em soluções parenterais, nas concentrações entre 0,5 a 2%, e é contra-indicado para crianças, pois

foram relatados óbitos com administração parenteral de grandes volumes e, ainda, hipertensão, vasodilatação e convulsão (OMS, 2007). Formulações sem álcool são recomendadas para neonatos e crianças. Os efeitos tóxicos do álcool podem desenvolver reações de idiossincrasia e *disulfiram-like* e, portanto, recomenda-se nas preparações de formulações *off label* o uso de glicerol ou sorbitol (KAIRUZ *et al*, 2007a).

O sorbitol, por outro lado, se em concentrações elevadas (≥ 20 g/dia) pode causar diarreia osmótica e em concentrações menores (≤ 10 g/dia), flatulência (NAHATA e ALLEN, 2008; WILLIANS, 2008). Da mesma forma, o glicerol, de sabor adocicado, em grandes quantidades, pode desencadear diarreia e severa desidratação (KAIRUZ *et al*, 2007a).

3.3 Medicamentos Potencialmente Perigosos

Alguns medicamentos, chamados de potencialmente perigosos, apresentam menor margem de segurança e, com isso, maior suscetibilidade de causar danos aos pacientes. Essa suscetibilidade está relacionada com o desenvolvimento de reações adversas, leves a graves, proveniente de erros de medicação, seja no processo de prescrição, dispensação ou administração (FREDERICO, 2007; ISMP, 2008).

Erros de medicação potencialmente danosos podem ser três vezes mais comuns na população pediátrica que na adulta, já que pela falta de formulações em concentrações adequadas faz com que haja a necessidade de fracionamento de doses. Nos Estados Unidos, estima-se que os erros de medicação sejam responsáveis por 7000 óbitos por ano, entre adultos e crianças, e são mais evidentes nas unidades de emergência e de terapia intensiva (OMS, 2007).

Segundo o *Institute of Health Care Improvement (IHI)*, cerca de 58% dos danos causados pelos medicamentos, em hospitais, são causados pelos MPP (MEISEL e MEISEL, 2007; CADWELL, 2008).

Dentre as classes dos MPP estão os anestésicos, os antiarrítmicos, os antitrombóticos, os quimioterápicos, os hipoglicemiantes, os analgésicos opióides, os benzodiazepínicos, os bloqueadores neuromusculares e os medicamentos na forma lipossomal (COHEN, 1999; ISMP, 2008).

Além desses, alguns medicamentos específicos são citados pelo risco aumentado de promover danos ao serem administrados incorretamente nos hospitais, como cloreto de potássio concentrado, glicose hipertônica a 20%, nitroprusseto de sódio, insulina, prometazina, heparina, quimioterápicos, sulfato de magnésio e cloreto de sódio concentrado (BROWN, 2005; MEISEL e MEISEL, 2007; COHEN, 2007; ISMP, 2008).

Freqüentemente, os medicamentos utilizados em emergências e unidades de terapia intensiva são de uso *off label* para doses, vias de administração, apresentação, idade e, por não existir um respaldo oficial, a propensão ao erro e às RAM são maiores e entre os *off label* estão os MPP (KAUSHAL *et al*, 2004; DELL AERA *et al*, 2007; CADWELL, 2008).

Muitos fatores contribuem para que as crianças sejam mais afetadas pelos efeitos dos medicamentos do que os adultos, entre eles estão o cálculo das doses baseado no peso corporal, a necessidade de diluições das medicações, a dificuldade de comunicação da equipe em situação de emergência, a imaturidade hepática e renal e a auto-administração, nos casos acidentais (KAUSHAL *et al*, 2004).

Ao se prevenir erros de medicação relacionados aos MPP, previne-se o desencadeamento de reações adversas e, com isso, reduz-se os custos no meio hospitalar (KAUSHAL *et al*, 2004; FREDERICO, 2007). Como prevenção, orienta-se a dupla checagem dos cálculos, usos de bombas de infusão para administração parenteral, diluições-padrão para medicamentos concentrados, monitoramento de interações medicamentosas e de concentração sérica, dispensação por dose unitária e por código de barras, utilização de sistemas de alerta em prescrições eletrônicas e estocagem de medicamentos de nomes semelhantes em locais separados (KAUSHAL *et al*, 2004; COHEN, 2007).

4 USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS NA PRÁTICA HOSPITALAR

Estudos de Utilização de Medicamentos e Uso Racional

Os estudos de utilização de medicamentos se constituem em uma ferramenta que busca avaliar o uso racional de fármacos utilizados, não somente no meio hospitalar, mas também fora dele visando a adequação da terapêutica e redução de custos. Estes estudos podem auxiliar na criação de critérios para uso/prescrição ou restrição de fármacos e, ainda, o desenvolvimento de protocolos de uso (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002; OMS, 2003; SANTOS *et al*, 2008).

A prescrição de um medicamento será considerada racional sempre que o tratamento farmacológico seja de fato indicado; o medicamento prescrito seja eficaz para tratar o quadro clínico do paciente; o medicamento seja utilizado na dose e por período apropriados; seja a alternativa farmacoterapêutica mais segura e de menor custo (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002).

Os estudos de utilização de medicamentos podem ser observacionais ou experimentais. Nos observacionais, o investigador mede, mas não intervém, enquanto que nos experimentais, ocorre a intervenção do investigador sobre uma variável e a mensuração dos efeitos da intervenção sobre a mesma (OMS, 2003).

Estudos de utilização de medicamentos em crianças são pouco freqüentes se comparados com adultos (SHAH *et al*, 2007). No Brasil, os estudos de utilização de medicamentos em crianças são ainda pouco realizados (SANTOS *et al*, 2008). Nos hospitais da Europa e dos Estados Unidos, estes estudos são mais freqüentes e muitos avaliam o perfil de uso de fármacos não aprovados e *off label* em crianças de forma geral, ou também, em determinadas especialidades de interesse. São utilizados para detalhar o perfil de prescrição como, por exemplo, de antiasmáticos, psicotrópicos e anti-hipertensivos e suas implicações nos gastos com saúde.

Apesar das evidências de que tende a resultar na melhora da padronização de medicamentos para pediatria, há ainda poucas informações sobre a extensão do uso

de medicamentos *off label* em crianças hospitalizadas, os tipos de medicamentos *off label* mais freqüentemente prescritos e as características dos pacientes que recebem estes medicamentos (RADLEY *et al*, 2006; SHAH *et al*, 2007).

O farmacêutico, na equipe multiprofissional, contribui para criar critérios de racionalidade de medicamentos através da elaboração de protocolos terapêuticos, seleção apropriada de fármacos em relação aos seus efeitos adversos, seleção de apresentação adequada para pediatria e, também, monitoramento da prescrição (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002). Também, cabe ao farmacêutico clínico informar prescritores e cuidadores sobre eventuais usos *off label* de fármacos e o risco de prováveis quadros de toxicidade (WALLER, 2007).

JUSTIFICATIVA

De acordo com dados da FDA, até 2003, apenas 20 a 30% dos fármacos aprovados tinham indicação para uso pediátrico. Além da falta de medicamentos com indicações aprovadas para uso nas diferentes faixas etárias pediátricas, há problemas relacionados com falta de formas farmacêuticas, excipientes e concentrações adequadas para uso nesta população (NAHATA, 1999; CARVALHO *et al*, 2003; DICK *et al*, 2003).

Estudos que abordam este tema são, majoritariamente, originários de instituições localizadas em países desenvolvidos. No Brasil, estes estudos são bem menos freqüentes. Carvalho *et al* (2003), em estudo realizado na unidade de terapia intensiva pediátrica do HCPA, encontrou prevalência semelhante (10,5%) à descrita para os medicamentos de uso não aprovado pela FDA. Já a prevalência observada de medicamentos *off label* aproximou-se do limite superior da faixa estabelecida a partir do relato de outros autores (49,5%). SANTOS *et al* (2008), em único estudo realizado em unidades de internação geral pediátrica, relatou que em unidades pediátricas de Fortaleza, aproximadamente 40% dos fármacos prescritos eram de uso *off label*.

O uso de medicamentos não aprovados e *off label* vem se tornando uma realidade nas unidades pediátricas dos hospitais (DICK *et al*, 2003; DI PAOLO *et al*, 2006). Estudos europeus estimam, em hospitais, uma prevalência de 30 a 50% de prescrições com medicamentos *off label* e de 11% para fármacos não aprovados (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2002; CARVALHO *et al*, 2003; PANDOLFINI e BONATI, 2005; EKINS-DAUKES *et al*, 2005; DI PAOLO *et al*, 2006).

A prescrição de medicamentos não aprovados e *off label* tem preocupado as agências regulamentadoras de medicamentos. Da mesma forma, sociedades médicas americanas e européias estão instituindo medidas para reavaliar e normatizar o uso de medicamentos em crianças (EKINS-DAUKERS *et al*, 2004; BOOTS *et al*, 2007).

Com isso, a geração de dados a cerca da realidade de instituições nacionais pode motivar discussões semelhantes em nosso país e subsidiar ações no sentido de promover o uso racional de medicamentos em crianças hospitalizadas em instituições locais.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Descrever o uso e determinar a frequência de medicamentos *off label*, não aprovados e potencialmente perigosos em prescrições de unidades de internação pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Objetivos específicos

- Determinar a frequência de uso de medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e *off label* na unidade de pediatria da instituição;
- Identificar os fármacos e classes terapêuticas dos medicamentos *off label* e não aprovados para uso pediátrico prescrito nas unidades de internação;
- Verificar frequência das variáveis: indicação, dose, idade, apresentação e via de administração dos medicamentos *off label* prescritos;
- Identificar os medicamentos que foram modificados em sua forma farmacêutica e quantificar a frequência de prescrição;
- Verificar entre os medicamentos que foram derivados, a existência de formulações pediátricas não padronizadas pela Comissão de Medicamentos do hospital e disponíveis no mercado;
- Identificar dentre os medicamentos de uso *off label* e não aprovados, os potencialmente perigosos (MPP).

REFERÊNCIAS

ALCORN, J.; MCNAMARA, J.P. Pharmacokinetics in the Newborn. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 55, p. 667 – 86, 2003.

ANVISA. **Como a Anvisa Vê o Uso Off Label de Medicamentos**. ANVISA 2005. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. >. Acesso em: dezembro de 2008.

ARAÚJO, D.K.; LITTIG, J.B.; ROOS, M.O. Farmacologia Clínica em Crianças e Fetos. **Revista Médica do Instituto de Cardiologia do RS**, v. 2, n. 1, p. 7 – 10, 2002.

BOOTS I.; SUKHAI R.N.; KLEIN R.H. *et al.* Stimulation Programs for Pediatric Drug Reserch – Do Children Really Benefit? **European Journal of Pediatrics**, v.166, n. 8, p. 849 - 55, 2007.

BROWN, M. Medication Safety Issues in the Emergency Department. **Critical Care Nursing Clinics of North America**, v. 17, n. 1, p. 65 – 9, 2005.

CADWELL, S. M. Pediatric Medication Safety in the Emergency Department. **Journal of Emergency Nursing**, v. 34, n. 4, p. 375 – 7, 2008.

CARVALHO P.A.; CARVALHO C.G.; ALIEVI P.T. *et al.* Identificação de Medicamentos “Não Apropriados para Crianças” em Prescrições de Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v.79, n.5, p. 397-402, 2003.

CECI, A; FELISI, M.; BAIARDI, P.; BONIFAZI, F.; CATAPANO, M. *et al.* Medicines for Children Licensed by the European Medicines Agency (EMA): The Balance After 10 Years. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 62, n. 11, p. 947 – 52, 2006.

CHOONARA, I.; CONROY, S. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children – Implications for Safety. **Drug Safety**, v. 25, n. 1, p. 1 – 5, 2002.

COHEN, H. Protecting Patients From Harm: Reduce the Risks of High-Alert Drugs. **Nursing**, setembro, p. 49 – 56, 2007.

COHEN, M. Medication Errors. 2ªed. USA: Apha, 1999. In:_____ COHEN, M.; SMETZER, J.; TUOHY, N.; KILO, C. **High-Alert Medications: Safeguarding Against Errors**, Cap. 14.

CONROY, S., CHOONARA, I., IMPICCIATORE, P., MOHN, A. *et al.* Survey of Unlicensed an Off Label Drug Use in Paediatric Wards in European Coutries. **British Medical Journal**, v. 320, n.1, p.79 – 82, 2000.

CONROY, S., McINTYRE, J. The Use of Unlicensed and Off-Label Medicines in the Neonate. **Seminars in Fetal & Neonatal Medicine**, v. 10, n.1, p. 115 – 22, 2005.

CUZZOLIN L., ZACCARON A, FANOS V. Unlicensed and Off-Label Uses of Drugs in Paediatrics: A Review of the Literature. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 17, p. 125-31, 2003.

CUZZOLIN, L.; ATZEI, A.; FANOS, V. Off-Label and Unlicensed Prescribing for Newborns and Children in Different Settings: A Review of the Literature and a Consideration About Drug Safety. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 5, n. 5, p. 703 – 18, 2006.

DELL AERA M., GASBARRO A.R., PADOVANO M. *et al.* Unlicensed and Off-Label Use of Medicines at a Neonatology Clinic in Italy. **Pharmacy World & Science**, v. 29, n. 4, p. 361-7, 2007.

DI PAOLO E.R.; STOETTER H.; COTTING J. *et al.* Unlicensed and Off Label Drug Use in a Swiss Paediatric University Hospital. **Swiss Medical Weekly**, v. 136, p. 218-22, 2006.

DICK A.; KEADY S.; MOHAMED F. *et al.* Use of Unlicensed and Off-Label Medications in Paediatric Gastroenterology with a Review of the Commonly Used Formularies in the UK. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 17, p. 571-75, 2003.

DONNELLY, F. EU Initiatives for Research Involving Children. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 167, n. 7, p. 837 – 8, 2008.

DUNNE, J. The European Regulation on Medicines for Paediatric Use. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 8, n. 2, p. 177 – 83, 2007.

EKINS-DAUKES S.E.; HELMS P.J.; SIMPSON C.R. Off-Label Drug Use in Children. **European Journal of Pediatrics**, v.164, p. 552-58, 2005.

EKINS-DAUKES, S. E., HELMS, P.J., SIMPSON, C., TAYLOR, M., McLAY, J. Off Label Prescribing to Children in Primary Care: Retrospective Observational Study. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 60, n.1, p. 349 – 53, 2004.

FATTAHI F., POUPARK Z., MOIN M. *et al.* Adverse Drug Reactions in Hospitalized Children in a Department of Infectious Diseases. **Journal of Clinical Pharmacology**, v. 45, p. 1313-18, 2005.

FREDERICO, F. Preventing Harm From High-Alert Medications. **Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety**, v. 33, n. 9, p. 537 – 42, 2007.

GAZARIAN, M.; KELLY, M.; MCPHEE, J.R.; GRAUDINS, L.V. *et al.* Off-Label Use of Medicines: Consensus Recommendations for Evaluating Appropriateness. **Medical Journal of Australia**, v. 185, n. 10, p. 544 – 48, 2006.

HAWCUTT, D.B.; SMYTH, R.L. The New European Regulation on Pediatric Medicines – Regulatory Perspective. **Pediatric Drugs**, v. 10, n. 3, p.144 – 6, 2008.

HSIEN, L.; BREDDMANN, A.; FROBEL, A.K.; HLUSCH, A. et al. Off-Label Drug Use Among Hospitalised Children: Identifying Areas with the Highest Need for Research. **Pharmacy World and Science**, v. 30, n. 5, p. 497 – 502, 2008.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICATION PRACTICES. **List of High-Alert Medications**. ISMP 2008. Disponível em: <http://www.ismp.org> . Acesso em maio de 2008.

JONVILLE-BÉRA A.P.J., GIRAUDEAU B., BLANC P. et al. Frequency of Adverse Drug Reactions in Children: A Prospective Study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 53, p. 207-10, 2002.

KAIRUZ, T.; GARGIULO, D.; BUNT, C.; GARG, S. Quality, Safety and Efficacy in the “Off Label” Use of Medicines. **Current Drug Safety**, v. 2, n. 1, p. 89 – 95, 2007a.

KAIRUZ, T.; CHHIM, S.; HASAN, F.; KUMAR, K.; LAL, A. et al. Extemporaneous Compounding in a Sample of New Zealand Hospitals: A Retrospective Survey. **The New Zealand Medical Journal**, v. 120; n. 1251, p. 1 – 9, 2007b.

KAUSHAL, R.; JAGGI, T.; WALSH, K.; FORTESCUE, E.; BATES, D. Pediatric Medication Errors: What Do We Know? What Gaps Remain? **Ambulatory Pediatrics**, v. 4, n. 1, p. 73 – 81, 2004.

KEARNS, G. Pharmacokinetics in Infants and Children. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 4, n. 2, p. 104 – 105, 1998.

KIMLAND E.; BERGMAN U.; LINDEML M.S. et al. Drug Related Problems and Off-Label Drug Treatment in Children as Seen at a Drug Information Centre. **European Journal of Pediatrics**, v. 166, p. 527-32, 2007.

KONGKAEW, C.; NOYCE, P.R.; ASHCROFT, D.M. Hospital Admissions Associated with Adverse Drug Reactions: A Systematic Review of Prospective Observational Studies. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 42, n. 7, p. 1017 – 25, 2008.

MALGOR, L.; VALSECIA, M. **Farmacocinética y Farmacodinâmica em Pediatria**. SEFH 2000. Disponível em: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap4.pdf>. Acesso em: julho de 2008.

MARCHETTI, F., BUA, J., VENTURA, A., NOTARANGELO, L., DI MAIO, S. et al. The Awareness Among Paediatricians of Off Label Prescribing in Children: A Survey of Italian Hospitals. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 63, n. 1, p. 81-5, 2007.

McLAY, J., TANAKA, M., EKINS-DAUKES, S., HELMS, P. A Prospective Questionnaire Assessment of Attitudes and Experiences of Off Label Prescribing Among Hospital Based Paediatricians. **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n.1, p. 584 – 7, 2006.

MEADOWS, M. **Drug Research and Children**. FDA Consumer Magazine 2003. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/pediatric>>. Acesso em: julho de 2007.

MEINERS M.M.M.A.; BERGSTEN-MENDES G. Prescrição de Medicamentos para Crianças Hospitalizadas: Como Avaliar a Qualidade? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.47, n.4, p.332-7, 2002.

MEISEL, S.; MEISEL, M. Best-Practice Protocols: Reducing Harm From High-Alert Medications. **Nursing Management**, v. 38, n. 7, p. 31 – 9, 2007.

MURPHY, D. **USA Pediatric Drug Development**. FDA 2007. Disponível em: <<http://www.fda.gov/oc/opt/default.htm>>. Acesso em: dezembro de 2008.

NAHATA M.C. Lack of Pediatric Drug Formulations. **Pediatrics**, v.104, n.3, p. 607-9, 1999.

NAHATA, M.C.; ALLEN, L. Extemporaneous Drug Formulations. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 11, p. 2112 – 9, 2008.

NAUBERT A; DORMANN H.; WEISS J. *et al*. The Impact of Unlicensed and Off Label Drug Use on Adverse Drug Reactions in Paediatric Patients. **Drug Safety**, v. 27, n. 13, p. 1059-67, 2004.

NAUBERT A.; WONG I.C.; BONIFAZI A.; CATAPANO M. *et al*. Defining Off-Label and Unlicensed Use of Medicines for Children: Results of a Delphi Survey. **Pharmacological Research**, v. 58, n.1, p. 316 – 22, 2008.

NOVAK, E.; ALLEN, P.J. Prescribing Medications in Pediatrics: Concerns Regarding FDA Approval and Pharmacokinetics. **Pediatric Nursing**, v. 33, n. 1, p. 64 – 70, 2007.

O'DONNELL, C.P., STONE, R., MORLEY, C. Unlicensed and Off Label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. **Pediatrics**, v. 110, n. 5, p. 1 – 4, 2002.

OMS. **Introduction to Drug Utilization Research**. OMS 2003. Disponível em: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety-efficacy/drug/. Acesso em dezembro de 2008.

OMS. **Promover la Seguridad de los Medicamentos para Niños**. OMS 2007. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_spa.pdf. Acesso em dezembro de 2008.

PANDOLFINI C.; BONATI M. A Literature Review on Off-Label Drug Use in Children. **European Journal of Pediatric**, v. 164, n. 9, p. 552-58, 2005.

PANDOLFINI C.; BONATI M. European Paediatric Research and children's Therapeutic Needs. A Trial Review. **Acta Paediatrica**, v. 97, n.1, p. 1232 – 37, 2008.

PATEL, H.; BELL, D.; MOLOKHIA, M.; SRISHANMUGANATHAN, J.; CAR, J.; MAJEED, A. Trends in Hospital Admissions for Adverse Drug Reactions in England: Analysis of National Hospital Episode Statistics 1998 – 2005. **BMC Clinical Pharmacology**, v. 7, n. 9, p. 1 – 11, 2007.

PETERLINI M.A.S.; CHAUD M.N.; PEDREIRA M.G. Órfãos de Terapia Medicamentosa: A Administração de Medicamentos por Via Intravenosa em Crianças hospitalizadas. **Revista Latino-Americana de enfermagem**, v.11, n.1, p. 88-95, 2003.

PLANNER, C.; NAUBERT, A.; CRANSWICK, N. The New European Regulation on Pediatric Medicines – Safety and Ethics Perspectives. **Pediatric Drugs**, v.10, n. 3, p. 147 – 9, 2008.

RADLEY D.C.; FINKELSTEIN S.N.; STANFFORD R.S. Off-Label Prescribing Among Office – Based Physicians. **Archives of Internal Medicine**, v.166, p. 1021-26, 2006.

RAKHMANNINA, N.Y.; ANKER, J.N. Pharmacological Research in Pediatrics: From Neonates to Adolescents. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 58, p. 4 – 14, 2006.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M.; MOORE, P.K. Farmacologia. 5ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003. In: _____ **Varição Individual e Interação entre Fármacos**. Cap. 51. p. 812 – 24.

ROBERTS R.; RODRIGUEZ W.; MURPHY D. *et al.* Pediatric Drug Labeling - Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. **JAMA**, v.290, n.7, p. 905-11, 2003.

SAAVEDRA, I.; QUIÑONES, L.; SAAVEDRA, M.; SASSO, J.; LEÓN, J.; ROCO, A. Farmacocinética de Medicamentos de Uso Pediátrico – Visión Actual. **Revista Chilena de Pediatría**, v. 79, n. 3, p. 249 – 58, 2008.

SANTOS D.B., COELHO H.L.L. Reações Adversas a Medicamentos em Pediatria: Uma Revisão Sistemática de Estudos Prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 4, n. 4, p. 341-9, 2004.

SANTOS, D.B., CLAVENNA, A., BONATTI, M., COELHO, H.L.L. Off-Label and Unlicensed Drug Utilization in Hospitalized Children in Fortaleza, Brazil. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, p. 1111 – 18, 2008.

SCHIRM, E.; TOBI, H.; BERG, J. Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug in Children Outside the Hospital. **Pediatrics**, v. 111, n. 2, p. 291 – 5, 2003.

SHAH, S., HALL, M., GOODMAN, D., FEUER, P. *et al.* Off Label Drug Use in Hospitalized Children. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 161, p. 282 – 90, 2007.

SHIRKEY, H. Therapeutic Orphans. **Pediatrics**, v. 104, n. 3, p. 583-4, 1999.

SMITH, P.; BENJAMIN, D.; MURPHY, M.; JOHANN-LIANG, R. et al. Safety Monitoring of Drugs Receiving Pediatric Marketing Exclusivity. **Pediatrics**, v. 122, p. 628 – 33, 2008.

STEWART, D.; HELMS, P.; McCAIG, D.; McLAY J. et al. Attitudes and Experiences of Community Pharmacists Towards Paediatric Off Label Prescribing: A Prospective Survey. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 1, p. 90 - 95, 2007.

STEWART, D.; HELMS, P.; McCAIG, D.; McLAY J. Monitoring Adverse Drug Reactions in Children Using Community Pharmacies: A Pilot Study. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 59, n. 6, p. 677 – 83, 2005.

STURKENBOOM, M.; VERHAMME, K.; NICOLOSI, A.; MURRAY, M. et al. Drug Use in Children: Cohort Study in Three European Countries. **British Medical Journal**, v. 337, p. 2232 – 45, 2008.

T' JONG, G.W., LINDEN, P.D., BAKKER, E.M. et al. Unlicensed and Off-Label Drug Use in a Paediatric Ward of a General Hospital in the Netherlands. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. 293-7, 2002.

T'JONG, G.W., ELAND, I.A., STUEKENBOOM, M.C.J.M. et al. Determinants for Drug Prescribing to Children Below the Minimum Licensed Age. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 58, p. 701-5, 2003.

T'JONG, G.W., ELAND, I.A., STUEKENBOOM, M.C.J.M., ANKER, J.N., STRIKER, B.H. Unlicensed and Off Label Prescription of Respiratory Drugs to Children. **European Journal of Clinical Pharmacology**, v. 23, p. 310 - 13, 2004.

TURNER, S., NUNN, A.J., FIELDING, K. et al. Adverse Drug Reactions to Unlicensed and Off Label Drug on Paediatric Wards: A Prospective Study. **Acta Paediatrica**, v. 88, p. 965-8, 1999.

VALE, M.C. Medicamentos para as Crianças: Um Imperativo Ético. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 37, n. 6, p. 231-5, 2006.

WALLER, D.G. Off-Label and Unlicensed Prescribing for Children: Have We Made any Progress? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 64, n. 1, p. 1 – 2, 2007.

WEISS, J., KREBS, S., HOFFMANN, C. et al. Survey of Adverse Drug Reactions on a Pediatrics Ward: A Strategy for Early and Detailed Detection. **Pediatrics**, v. 110, n. 2, p. 254-7, 2002.

WILLIAMS, N.T. Medication Administration Through Enteral Feeding Tubes. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 65, n. 24, p. 2347 – 57, 2008.

WONG, I.C.; BASRA, N.; YEUNG, V.; COPE, J. Supply Problems of Unlicensed and Off-Label Medicines After Discharge. **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n.1, p. 686 – 8, 2006.

Artigo – versão em português

MEDICAMENTOS DE USO *OFF LABEL*, NÃO APROVADOS E POTENCIALMENTE PERIGOSOS EM PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO NO SUL DO BRASIL

OFF LABEL USE, UNLICENSED AND HIGH-ALERT MEDICATIONS IN PEDIATRIC
PRESCRIPTIONS OF A UNIVERSITY HOSPITAL IN SOUTHERN BRAZIL

*Luciana dos Santos

Aluna do Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas – UFRGS

E-mail: lusantos@hcpa.ufrgs.br

Rua Ramiro Barcelos, nº 2350 – 9º andar

90035-903 – Porto Alegre /RS - Brasil

Isabela Heineck

Farmacêutica e Professora Adjunta do Departamento de Produção e Controle de
Medicamentos da Faculdade de Farmácia – UFRGS

Av. Ipiranga, nº 2752 – 2º andar

90610-000 – Porto Alegre / RS - Brasil

Auxílio financeiro: Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE /HCPA)

Conflito de interesse: Os autores declaram não haver potencial conflito de interesse

Revista: European Journal of Pediatrics

Resumo

Objetivos: Descrever o uso e determinar a frequência de medicamentos de uso *off label*, não aprovados e potencialmente perigosos em prescrições de unidades de pediatria geral de um hospital universitário no sul do Brasil.

Método: Estudo transversal, realizado de novembro de 2007 a janeiro de 2008, envolvendo pacientes até 14 anos de idade, com período de internação superior a 24 horas. Pacientes de unidades de terapia intensiva e oncologia pediátrica foram excluídos. A classificação quanto aos critérios de aprovação da *Food and Drug Administration* foi realizada pela fonte terciária DrugDex-Micromedex e a classificação dos potencialmente perigosos, pelo *Institute for Safe Medication Practices*.

Resultados e discussão: No período de estudo foram analisadas 342 prescrições de 342 pacientes. O sexo masculino foi o mais frequente (57%) e mais da metade dos pacientes já apresentavam doenças crônicas à internação. Analgésicos foi a classe terapêutica mais prescrita (26,9%) e entre os *off label*, os antiespasmódicos (31,5%) foram os mais prevalentes. Das prescrições analisadas, aproximadamente 39% tiveram pelo menos um medicamento de uso *off label* prescrito, principalmente em relação à indicação terapêutica (38,4%) e à idade (21,9%), e 11,8% dos pacientes fizeram uso de fármacos não aprovados. Do total de itens (2026), cerca de 6% foram classificados como potencialmente perigosos, destacando-se os analgésicos opióides (35%). Não houve relação de associação entre medicamentos de uso *off label* e os potencialmente perigosos.

Conclusão: As frequências encontradas de medicamentos *off label* e não aprovados estão de acordo com a literatura e podem ser consideradas elevadas. Os potencialmente perigosos, apesar da baixa prevalência, oferecem risco pelos efeitos prejudiciais que possam vir a causar nos pacientes. Assim, os medicamentos em destaque neste estudo representam uma preocupação constante em hospitais.

Palavras-chave: crianças hospitalizadas, *off-label*, não licenciado, estudos de utilização, prescrições de fármacos

Abstract

Objectives: Describe the use and determine the prevalence of high-alert medications, off label use and unlicensed drugs in prescriptions of general pediatric units of a university hospital in southern Brazil.

Method: Cross-sectional study, performed from November 2007 to January 2008, involving patients up to 14 years of age, with admission period over 24 hours. Patients of intensive care and pediatric oncology units were excluded. The classification regarding the Food and Drug Administration approval criteria was performed according to the DrugDex-Micromedex tertiary source and the classification of high-alert medications according to the Institute for Safe Medication Practices.

Results e discussion: In the study period, 342 prescriptions were analyzed. Males were more frequent (57%) and over half of the patients already presented chronic diseases for admission. Analgesic drugs were the most frequently prescribed therapeutic class of drugs (26.9%) and among the off-label drugs, antispasmodic drugs (31.5%) were the most prevalent. Around 39% of the analyzed prescriptions had at least one off-label use drug, especially in relation to therapeutic indication (38.4%) and age (21.9%), and 11.8% of the patients received unlicensed drugs. About 6% of the total items (2026) were classified as high-alert medications, such as opioid analgesic drugs (35%). No relation of association was observed between off-label use and high-alert medications.

Conclusion: The frequency analyses found of off-label and unlicensed drugs are according to the literature and can be considered as high. The high-alert medications, although of low prevalence, offer risks due to negative effects that can occur in patients. Then, the drugs highlighted in this study constitute a constant concern in hospitals.

Key words: hospitalized children, off-label drugs, unlicensed drugs, drug utilization studies, drug prescriptions

Introdução

Há mais de 35 anos, o termo *órfãos terapêuticos* foi utilizado para descrever que as crianças, freqüentemente, não eram incluídas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos medicamentos [1]. Exemplos como malformações congênitas, associadas à talidomida, nos anos 60, desenvolvimento de *kernicterus* (dano cerebral grave associado a hiperbilirrubinemia neonatal) com uso de sulfonamidas em neonatos, síndrome do bebê cinzento (*Gray baby syndrome*) associado ao uso de cloranfenicol no período neonatal, e, mais recentemente, arritmias cardíacas com uso de cisaprida utilizada para tratamento de refluxo gastroesofágico, alertaram para a necessidade de normas que regulamentassem a experimentação e comercialização de novos fármacos em pediatria, garantindo segurança, eficácia e qualidade [1-5].

Com base em novas regulamentações, a *European Medicines Agency* (EMA) e a *Food and Drug Administration* (FDA) vêm promovendo incentivos à pesquisa envolvendo menores de 18 anos. Estas regulamentações buscam aumentar a segurança na utilização de medicamentos, com desenvolvimento de formulações adequadas e com ensaios de farmacocinética para esta população [6-11]. Na Europa, estima-se que somente 35% dos fármacos disponíveis comercialmente são aprovados para uso pediátrico; da mesma forma, nos Estados Unidos, até 2003 somente entre 20 a 30% dos fármacos tinham aprovação para uso em crianças [6,8,12].

A alta prevalência de prescrições com medicamentos de uso não aprovado (11%) e *off label* (30 – 50%) em pacientes pediátricos hospitalizados já foi descrita em vários estudos e é considerada uma prática comum nos hospitais [13-17]. Em unidades de pediatria geral, estima-se que entre 16 – 62% dos fármacos sejam de uso *off label* ou não aprovado [18]. Da mesma forma, é alta a taxa de prescrição de fármacos *off label* e/ou não aprovados para crianças fora do ambiente hospitalar, podendo variar de 11 a 37% [7,14,19].

Além da classificação em relação à aprovação de uso, alguns medicamentos são classificados como potencialmente perigosos (MPP). Assim chamados por apresentarem menor margem de segurança e, com isso, maior probabilidade de causar

danos aos pacientes, como reações adversas leves a graves provenientes de erros de medicação [20,21]. Muitos destes fármacos também são de uso não-aprovado ou *off label*, aumentando o risco durante a utilização em crianças.

Este estudo buscou descrever o uso e determinar a frequência de medicamentos de uso *off label*, não aprovados e potencialmente perigosos em prescrições de unidades de internação pediátrica geral de um hospital universitário no sul do Brasil.

Método

Este estudo transversal descritivo foi realizado em unidades de internação pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital de caráter geral, universitário, público e terciário localizado no sul do Brasil. As unidades de internação pediátrica dispõem de 71 leitos, para pacientes de zero a 14 anos, de complexidades variadas, atendidos em especialidades clínicas e cirúrgicas. O estudo se baseou na coleta de variáveis relacionadas aos pacientes e aos medicamentos prescritos, a partir do prontuário do paciente e de informações complementares fornecidas pela equipe de saúde.

Amostra

Para estimar o tamanho da amostra, realizou-se o cálculo de tamanho amostral por meio do programa *Epinfo* versão 6.04. Considerou-se um total de 2040 internações nas unidades de internação pediátrica geral, correspondente ao período de janeiro a dezembro de 2006 (dado obtido pelo IG/HCPA – Informações Gerenciais). Utilizou-se uma frequência esperada de medicamentos *off label* de 49,5% [13]. Para um intervalo de confiança de 95% ($p \leq 0,05$) foi considerada uma variação de $49,5 \pm 5\%$. Para se avaliar o uso dos medicamentos foi necessário estimar o total de prescrições a serem analisadas, partindo-se dos pacientes internados. Desta forma, estimou-se uma amostra de 323 prescrições.

Variáveis relacionadas aos pacientes

Foram incluídos pacientes, com idade entre zero a 14 anos, internados nas unidades com atendimento em especialidades variadas, por um período mínimo de 24 horas. Desta forma, excluíram-se os internados nas unidades de terapia intensiva (UTIP) e oncologia pediátrica por apresentarem perfis de prescrição de medicamentos diferentes da prática clínica geral.

A coleta foi realizada no período de novembro de 2007 a janeiro de 2008. A seleção dos pacientes-dia foi realizada mediante relatório de internação fornecido pelo sistema informatizado do hospital. Os pacientes internados nas unidades pediátricas eram provenientes da emergência, ambulatório ou unidade de terapia intensiva.

As informações relacionadas aos pacientes foram coletadas em fichas contendo as variáveis de interesse – idade, sexo, peso, doenças crônicas e motivo de internação. A coleta destas informações foi realizada através da consulta ao prontuário e à prescrição de interesse.

Para fins de análise, as idades foram classificadas em quatro categorias: lactentes, de zero a 2 anos incompletos; pré-escolares, de 2 anos a 7 anos incompletos; escolares, de 7 anos a 10 anos incompletos e adolescentes, a partir de 10 anos [5, 22].

Variáveis relacionadas aos medicamentos

As variáveis relacionadas aos medicamentos foram coletadas a partir da segunda prescrição vigente do primeiro dia da internação do paciente na unidade pediátrica. A prescrição foi avaliada uma única vez.

Os dados coletados relacionaram-se com total de itens prescritos, medicamentos prescritos, formas farmacêuticas, vias de administração, apresentação, intervalo de administração, derivação de forma farmacêutica sólida.

Foram excluídos itens de prescrição relacionados com hemoderivados, oxigênio, nutrição parenteral total, sais de reidratação oral e produtos tópicos (creme lanette, hidrogel, óleo de amêndoas), pela finalidade de uso na internação, e eletrólitos (solução de cloreto de sódio 0,9% e solução de glicose 5%) de uso rotineiro na assistência clínica para manutenção de acesso venoso periférico e administração de medicamentos.

Os medicamentos foram classificados de acordo com as classes terapêuticas pela ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*) e, em relação aos critérios de aprovação da FDA, em aprovados, não-aprovados e uso *off label* pela base de dados *DrugDex-Micromedex*[®] [23], já que a ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), órgão responsável pelo registro de medicamentos no Brasil, não disponibiliza estes dados. Também, os medicamentos foram classificados em potencialmente perigosos (MPP) segundo *Institute for Safe Medication Practices* [21].

De acordo com os critérios de aprovação, os medicamentos para uso em pediatria foram classificados em *aprovados* - medicamentos aprovados em todas suas especificações de uso para pediatria; *não-aprovados* – medicamentos não liberados ou contra-indicados para uso em pediatria; ou uso *off label* – medicamentos prescritos de forma não padronizada conforme os compêndios oficiais de medicamentos, em relação a um ou mais parâmetros como dose, idade, via de administração, intervalo de administração, apresentação e indicação de uso. Esta classificação foi realizada baseando-se nas informações da fonte terciária *Drug-Dex Micromedex*[®], que contém todos os fármacos aprovados e os em estudos de fase 3 pela FDA. Desta forma, cada item de prescrição foi analisado de acordo com o diagnóstico clínico e indicação de uso para cada paciente de forma individual.

Alguns dados quando não explícitos no prontuário, como indicação de uso de determinado medicamento, foram questionados à equipe médica no *round* multidisciplinar.

Os medicamentos prescritos como *se necessário* e que apresentavam intervalo de administração na prescrição foram classificados de acordo com o intervalo indicado; os que não apresentavam o intervalo de administração prescrito foram classificados como *outros* em relação a esta variável.

Os medicamentos, quando aprovados para uso em pediatria, que sofreram derivação de forma farmacêutica sólida para líquida oral (solução, suspensão ou xarope oral) pela farmácia semi-industrial do hospital, foram classificados como *off label* para apresentação.

Organização e análise dos dados

Depois de realizada a coleta dos dados, as variáveis de interesse foram digitadas em banco de dados desenvolvido no programa *Epinfo* versão 6.04. A digitação do banco foi realizada em duplicata a fim de minimizar erros. A análise dos dados foi realizada pelo mesmo programa e incluiu medidas de tendência central e de dispersão, razão de prevalência e teste do *qui-quadrado* (χ^2). Os dados também foram processados no *SPSS (Statistical Package for the Social Sciences)*, versão 17.0. Valores $p \leq 0,05$ foram considerados significativos.

Aspectos éticos

O projeto de pesquisa (n° 07-439) foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Os pesquisadores assinaram termo de compromisso para uso dos dados para fins de pesquisa, assegurando os aspectos éticos, conforme a Resolução 196/96 e normas complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Características dos pacientes

Foram analisadas 342 prescrições de 342 pacientes no período de estudo.

A idade dos pacientes variou de 1 mês a 14 anos de idade, com média de 3,8 anos (DP \pm 3,9) e mediana de 2. O grupo dos lactentes foi o mais prevalente com 49,7% dos pacientes. O sexo masculino foi o mais freqüente com 57% das crianças hospitalizadas. A tabela 1 mostra as demais características de internação dos pacientes.

Dos pacientes que internaram no período estudado, 52% apresentavam doenças crônicas e aproximadamente 12,6% mais de uma doença associada. As doenças neurológicas foram as principais doenças de base dos internados (39,2% dos casos), seguidas pelas doenças respiratórias (19,8%).

Em relação às causas de admissões dos pacientes nas unidades de internação pediátrica, 64,6% internaram por motivos clínicos e 17,5% para realização de procedimentos pré ou pós-cirúrgicos. Aproximadamente 18% dos pacientes internaram para realização de exames, procedimentos ou investigação clínica.

As internações clínicas foram motivadas principalmente por doenças respiratórias (51,9% dos casos), dentre elas destacam-se as broncopneumonias, com 67 casos (45,9%), fibrose cística e disfunção respiratória leve, com 19 casos cada (13%). Em relação aos procedimentos cirúrgicos, a apendicectomia foi realizada em 23% dos pacientes internados.

Desta forma, os lactentes foram os mais prevalentes, sendo que em relação à presença de doenças crônicas nesta faixa etária, cerca de 21% já apresentavam diagnóstico de doença neurológica anterior à internação e 5% também apresentavam broncopneumonias de repetição associadas. Também, em relação aos motivos de internação, os lactentes foram responsáveis por 53% dos problemas respiratórios,

entre eles as broncopneumonias (40 dos 67 casos), seguidas pelas disfunções respiratórias leves e bronquiolites virais.

Medicamentos e prescrição

Foram registrados 2026 itens de prescrição, sendo 5,9 a média de itens por prescrição ($DP \pm 2,9$), com mediana de 5. Segundo o conceito de polifarmácia proposto por Viktil *et al* [24], duzentas e vinte e seis (66,1%) prescrições apresentaram 5 ou mais itens prescritos. Também, a análise demonstrou que a maioria dos medicamentos prescritos fazia parte da lista de seleção do hospital, sendo que apenas 49 (2,4%) itens não estavam na lista de fármacos padronizados pela instituição.

Dos itens prescritos, 838 (41,4%) se apresentavam na forma farmacêutica líquida não estéril, 798 (39,4%) na líquida estéril, 242 (11,9%) na forma sólida, 73 (3,6%) como pressurizados, 71 (3,5%) como semi-sólidas e 4 (0,2%) em outras formas.

A via de administração mais utilizada para administração de medicamentos foi a endovenosa, sendo que 764 (37,8%) itens foram prescritos por essa via, seguida da via oral com 752 (37,1%) e das sondas de alimentação enteral, com 263 (13%).

A derivação da forma farmacêutica sólida para líquida não estéril (solução, xarope ou suspensão oral) foi realizada para 79 itens de prescrição (4%) pela farmácia semi-industrial do HCPA. Dos itens derivados, cinco (6,3%) apresentavam formulação líquida oral disponível no mercado e 2 (2,5%) destes pertenciam à padronização do hospital. Entre os itens derivados estão baclofeno (18,9%), furosemida (10,1%), ácido ursodesoxicólico e espironolactona (7,6%), captopril e tiroxina (6,3%), entre outros. Setenta e três (92,4%) itens derivados apresentavam estudos de estabilidade para preparações extemporâneas orais a partir de comprimidos, cápsulas ou pós [23, 25,26].

Os analgésicos foram a classe farmacológica mais prescrita (26,9%), seguida dos antibacterianos (13,5%), dos antiespasmódicos (10,5%) e dos antiepiléticos (6,9%). Dentre os medicamentos mais prescritos estão paracetamol (14,7%), metoclopramida (10,1%), dipirona (9,7%), ibuprofeno (5,8%), salbutamol (3,2%), prednisolona (2,7%), fenobarbital e ácido valpróico (2,2%).

Uso de medicamentos off label, não-aprovados e potencialmente perigosos

A maioria das crianças (95,3%) fez uso de fármacos *off label* e não aprovados. Dos itens analisados, 38,9% foram classificados como uso *off label* e 11,8% como não aprovados para uso em crianças. A razão de prevalência de uso de medicamentos não aprovados ou *off label* não foi maior entre os polimedicados do que entre os demais (0,94 IC 95% 0,74 – 1,19). A tabela 2 mostra as classes terapêuticas mais prescritas relacionadas com a classificação de aprovação da FDA.

Os analgésicos (83,3%) e os coleréticos (7,5%) estão entre as classes terapêuticas mais prevalentes entre os medicamentos não aprovados, destacando-se entre os medicamentos, a dipirona e o ácido ursodesoxicólico.

A prescrição de medicamentos de uso *off label* na população estudada foi mais prevalente em relação à indicação terapêutica (38,4%) e em relação à idade (21,9 %). A tabela 3 mostra a prevalência dos medicamentos prescritos segundo a classificação em aprovados, não-aprovados e *off label*, bem como os medicamentos mais freqüentes em cada classificação. A distribuição das frequências dos medicamentos, segundo a faixa etária, em aprovados, não-aprovados e *off label* está representada na tabela 4. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($\chi^2 = 7,52$ $p = 0,2751$).

Dose, idade e indicação são os itens de uso *off label* com maior prevalência segundo a maioria dos estudos realizados com crianças. Verificamos que indicação (38,4%), idade (21,9%) e intervalo de administração (14,7%) foram mais prevalentes que as doses prescritas (11,5%) fora da faixa terapêutica recomendada. Em relação ao

item indicação, metoclopramida em 47,8% dos itens foi prescrita para uso em refluxo gastroesofágico e profilaxia de náuseas e vômitos no pós-operatório, sendo uso não oficial para crianças. Da mesma forma, o fenoterol (6% dos itens), prescrito para pacientes com fibrose cística, não é indicado para tratamento de doenças respiratórias obstrutivas ou profilaxia de asma anterior à fisioterapia respiratória. Salbutamol spray (21,9%) e ácido valpróico (15,7%) foram os fármacos mais prescritos abaixo da idade recomendada, 4 e 10 anos, respectivamente. Os fármacos para tratamento de doenças respiratórias representaram 5,4% de todos os itens *off label* prescritos, sendo que o salbutamol spray foi prescrito abaixo da idade recomendada para aproximadamente 15% das crianças e para 13,7%, os intervalos de administração estavam menores dos indicados oficialmente pela fonte consultada, podendo acarretar quadros de toxicidade sistêmica. Analisando-se as doses prescritas, observou-se que a maioria dos fármacos estava dentro da faixa terapêutica recomendada.

Em relação às classes terapêuticas dos medicamentos de uso *off label*, houve maior prevalência para os fármacos antiespasmódicos (31,5%), para antiasmáticos (20%) e antibacterianos (18,6%). A tabela 5 mostra a frequência das classes terapêuticas relacionadas com os itens não padronizados nas prescrições.

Do total de itens prescritos, cento e vinte e seis (6,2%) foram classificados como potencialmente perigosos (MPP). Dentre os MPP mais prescritos estão morfina (25,8%), hidrato de cloral (15,8%), petidina (9,2%), cetamina, codeína e prometazina (8,3%).

Não houve diferença significativa em relação a presença de MPP nas prescrições considerando as diferentes faixas etárias dos pacientes ($\chi^2 = 0,41$ p = 0,815). Da mesma forma, a chance do medicamento ser classificado como MPP não foi maior entre os não aprovados e *off label* que entre os demais (1,11 IC 95% 0,76 – 1,62). Em relação à associação entre polifarmácia e MPP, verificou-se que a chance de uso de medicamentos potencialmente perigosos é menor em pacientes expostos a um número menor de fármacos (0,38 IC 95% 0,19 – 0,74).

Discussão

Nosso estudo buscou descrever o perfil de prescrição das unidades gerais de pediatria, que atendem pacientes, de 1 mês a 14 anos de idade, provenientes da região sul do Brasil e atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS).

As condições de doenças crônicas já afetavam, nos Estados Unidos em 2004, entre 15 – 18% das crianças; também, de 13 – 23% delas necessitavam de cuidados especiais de saúde para manejo de outras doenças secundárias, como asma (12%) [27]. Já, entre as causas de hospitalização, as doenças respiratórias, como broncopneumonias e asma, continuam sendo responsáveis pela maior parte das internações de crianças abaixo de 5 anos em países em desenvolvimento [28]. As doenças crônicas e as infecções respiratórias agudas aumentam os custos de tratamento para as instituições e Estado e sua descoberta, cada vez mais precocemente, contribui para o uso de medicamentos não aprovados e *off label*.

A média de itens de prescrição foi similar à encontrada em outro estudo realizado no Brasil por Santos *et al* (5,9 versus 6), caracterizando o uso de polifarmácia [29]. Contribuíram para polifarmácia alguns itens de prescrição, como analgésicos e antieméticos, que estavam relacionados com uso “se necessário” ou “se dor”, “se febre” e medicamentos de uso tópico, como pomadas de óxido de zinco utilizadas rotineiramente na assistência.

No nosso estudo, a via parenteral foi utilizada com maior frequência para administração de antibióticos e analgésicos na fase aguda das infecções, como broncopneumonias e fibrose cística, e no pós-cirúrgico, passando logo que possível para via oral. Cerca de 13% dos pacientes, na sua maioria, com problemas de deglutição e paralisia cerebral, fizeram uso de sondas de alimentação como via alternativa para administração de medicamentos. Preparações extemporâneas orais são necessárias para administração via sonda e, com isso, aumentam-se os riscos de incompatibilidade e oclusões causadas pelas partículas dos medicamentos, ocasionando prejuízos aos pacientes [30].

Verificou-se que 4% dos itens foram modificados de forma sólida para líquida oral. Percentual inferior ao encontrado por Di Paolo *et al* (17%) e T'Jong *et al* (18%) [16,31]. A grande maioria (92,4%) dos medicamentos derivados no hospital apresentava dados relacionados a este procedimento referenciados em fontes terciárias, proporcionando maior segurança no preparo da formulação extemporânea, mas não garantindo uma biodisponibilidade oral adequada [23, 25,26]. As formas orais são preferidas às parenterais pelos menores riscos de contaminação, de desencadeamento de reações adversas e comodidade para o paciente. A falta de formulações orais adequadas para crianças geralmente é solucionada por meio da derivação de forma farmacêutica que pode comprometer o tratamento, por falta de estabilidade físico-química e microbiológica, de biodisponibilidade oral e acurácia de dose [5,17,32,33].

Estudo de Hsien *et al* encontrou entre as classes terapêuticas mais prescritas, em unidades pediátricas gerais, os antibacterianos de uso sistêmico (25%) dos itens, os fármacos para sistema respiratório (19%) e os analgésicos (15%) [17]. Para Santos *et al*, estas classes representaram 68,8%, 33% e 51,5% dos pacientes em de medicamentos, respectivamente [29]. No nosso estudo, os analgésicos foram os mais prescritos, devido ao uso “se necessário” e pós-cirúrgico, em aproximadamente 27% dos casos. Os antibacterianos apresentaram percentual abaixo (13,5%) do encontrado nos estudos anteriormente citados, podendo indicar uma antibioticoterapia racional. Essa diferença também pode ser atribuída ao tipo de estudo e ao tempo de acompanhamento das prescrições.

O paracetamol foi citado em muitos estudos como sendo o fármaco mais prescrito em pediatria, variando em 7 - 14% dos itens [16, 31,34]. Raramente o paracetamol é prescrito como *off label*, mas alguns estudos relatam seu uso fora dos padrões oficiais, principalmente, de dose, sendo prescrito acima do recomendado [14, 29, 35,36]. T'Jong *et al* relatou uso do paracetamol como *off label* para idade em neonatos [31]. Um estudo italiano, ao comparar as dosagens de paracetamol em duas referências oficiais, verificou diferença entre as dosagens recomendadas para menores de 1 ano de idade, as quais resultariam em subdoses [36]. No nosso estudo, encontramos para 7 pacientes a dose de paracetamol prescrita abaixo da indicada pela

literatura (10 – 15 mg/Kg/dose), possivelmente pela falta de ajuste da dose pelo peso corporal já que alguns pacientes vieram transferidos de outras unidades, como emergência e unidade de terapia intensiva pediátrica. Após conferir a padronização dos gotejadores, quanto à volumetria, não foram encontrados problemas de apresentação referente à viscosidade da solução, diferente dos resultados encontrados por Carvalho *et al* e Sukiennik *et al* que verificaram, em unidade de terapia intensiva e emergência pediátrica, diferenças na relação gotas por mililitro indicado na bula do produto, resultando em subdoses e acarretando problemas no manejo da febre [13,37].

A frequência de uso encontrada de fármacos *off label* e não aprovados está de acordo com o relatado em outros estudos realizados em unidades de pediatria geral [17, 29, 31,35]. Comparando-se com estudo semelhante realizado na mesma instituição, em unidade de terapia intensiva, verificou-se que o uso de fármacos *off label* (49,5%) ficou acima do encontrado em unidades gerais como já esperado pela situação de gravidade do paciente [13]. Di Paolo *et al* relatou uso de 25% de fármacos *off label* e de 24% de não aprovados em unidades pediátricas de hospital suíço, mas foram incluídas no estudo, além de unidades pediátricas gerais, unidades de terapia intensiva, neonatologia e cirúrgica, o que pode explicar a alta prevalência de não aprovados [16]. T´Jong *et al* identificou, em unidade de pediatria geral e neonatologia de hospital holandês, que dos medicamentos prescritos 28% eram não aprovados e 44% de uso *off label*, sendo que menores de 6 meses apresentaram maior chance de uso desses fármacos [31]. Na Índia, Jain *et al* relatou alta prevalência de uso de fármacos *off label* (50,6%) entre crianças de 1 mês a 12 anos em unidades de pediatria geral [38]. Um estudo alemão, com a maioria das crianças entre 1 mês e 11 anos de idade, incluindo 6% de adultos, verificou que 61% dos pacientes em unidade de pediatria geral receberam ao menos um fármaco de uso *off label* ou não aprovado, sendo 34% *off label* para idade para fármacos do sistema cardiovascular [17]. Recentemente, uma *coorte* de 272 crianças de unidades gerais, de zero a 16 anos de idade, em hospital universitário no nordeste do Brasil, identificou que aproximadamente 22% das crianças receberam ao menos um fármaco de uso não aprovado e 60% ao menos um fármaco *off label* durante a internação. Dos fármacos de uso *off label* (39,6%), cerca de 17,7% foram para dose e frequência de administração [29].

Comparando-se com estudo realizado por Santos *et al*, verifica-se que o padrão de prescrição de medicamentos varia entre instituições de diferentes regiões de um mesmo país, pois enquanto os antiespasmódicos (31,5%) foram mais prescritos na instituição localizada no sul do país como *off label*, os diuréticos (51,8%) foram mais prevalentes na do nordeste [29]. Em estudo americano, Shah *et al* descreveu o uso *off label* dos medicamentos em crianças hospitalizadas, sendo que o salbutamol foi prescrito para 16,8% das crianças e seu uso foi considerado fora dos padrões oficiais de aprovação da FDA para 42% destes pacientes e a metoclopramida, que foi prescrita para 8% das crianças, foi considerada *off label* em 95% dos casos, pois ainda são necessários estudos adicionais sobre as indicações de uso deste fármaco [34]. O salbutamol é freqüentemente citado em estudos como fármaco de uso *off label* para idade, aumentando as chances de desenvolvimento de reações adversas em crianças, principalmente com o uso na atenção primária [14, 35,39-42]. O uso *off label* do salbutamol, tanto em relação à idade, quanto em relação aos intervalos de administração, pode acarretar problemas no manejo de pacientes asmáticos, podendo ser prejudicial com uso de sobredoses e com o desenvolvimento de efeitos adversos futuros [36, 42].

Quanto à prescrição de fármacos de uso não aprovado, a dipirona correspondeu a aproximadamente a 10% dos itens totais prescritos, sendo 83% dos não aprovados. No local do estudo, a forma farmacêutica disponível foi injetável, havendo necessidade de se manter a via endovenosa para administração do medicamento, principalmente em menores de 2 anos, em 25,4% dos casos. Santos *et al* também verificou que a via endovenosa foi preferencialmente utilizada em menores de 2 anos de idade para administração de medicamentos [29]. A dipirona não é aprovada para uso em crianças nos Estados Unidos, Canadá, Japão e alguns países europeus, isto por que, na década de 70, casos graves de agranulocitose, púrpura trombocitopênica e anemia aplástica foram relacionados com o uso desse fármaco [23, 43,44]. No Brasil, a dipirona é amplamente utilizada e comercializada livre de prescrição médica em formulações sólidas e líquidas orais, supositórios e injetáveis, em diversas especialidades farmacêuticas e faz parte da lista de medicamentos essenciais do país. Apesar do baixo número de relatos desta reação adversa na América Latina, é utilizada

de forma cautelosa, nos hospitais, como analgésico no pós-operatório e como antipirético, em casos de febre refratária a outros antitérmicos [13, 45].

Também, foi avaliado o uso de MPP nas prescrições da pediatria, já que há poucos estudos referindo o uso nesta população e muitos fatores contribuem para que as crianças sejam mais afetadas que os adultos, como cálculo das doses baseadas no peso corporal, a necessidade de diluições dos medicamentos e a imaturidade hepática e renal dos pacientes [46]. Segundo o *Institute of Health Care Improvement (IHI)*, cerca de 58% dos danos causados pelos medicamentos, em hospitais, são causados pelos MPP [47,48]. E, freqüentemente, estes medicamentos utilizados em emergências e unidades de terapia intensiva são de uso *off label* para doses, vias de administração, apresentação, idade e, por não existir um respaldo oficial, a propensão ao erro e às RAM é maior [4,46,48]. Dentre as classes dos MPP estão os anestésicos, os antiarrítmicos, os antitrombóticos, os quimioterápicos, os hipoglicemiantes, os analgésicos opióides, os benzodiazepínicos e os bloqueadores neuromusculares [21,49]. A prevalência de MPP nas prescrições pediátricas foi maior em relação aos analgésicos opióides (35%) prescritos para usos durante os procedimentos e no pós-cirúrgico. Não foi observada associação entre o uso de medicamentos *off label* e não aprovados com MPP. Por outro lado, o uso de polifarmácia favoreceu o uso de MPP, que por sua vez, aumenta o risco de reações adversas em crianças [20,46].

O modelo do estudo conseguiu responder as indagações propostas. No entanto, para a avaliação dos resultados, deve-se considerar que o estudo foi realizado em um hospital universitário, que serve de referência para diversas doenças e com intenso desenvolvimento de pesquisa clínica. As limitações deste estudo podem estar relacionadas a vícios de aferição, já que foi utilizada uma única fonte de consulta para verificação dos critérios de aprovação dos fármacos. Também, na falta de dados nos prontuários, o questionamento em *round* multidisciplinar pode ter influenciado de alguma forma a resposta dos prescritores pelo potencial efeito do questionamento na necessidade de uso na prática clínica.

Apesar das iniciativas das agências de medicamentos em incentivar a pesquisa e desenvolvimento de fármacos para crianças, garantindo segurança e efetividade, a

realidade nos mostra a alta prevalência de uso de fármacos principalmente de uso *off label*, tanto em hospitais como na atenção primária. O uso destes fármacos sem aprovações oficiais deve ser evitado ou gerenciado através de protocolos de uso, pois seus efeitos a longo prazo são desconhecidos em menores de 18 anos. Há poucos estudos sobre uso de fármacos *off label* e/ou não aprovados no Brasil e nenhum relacionando uso de fármacos potencialmente perigosos.

Conclusão

Os medicamentos em destaque neste estudo representam uma preocupação constante em hospitais. Em relação aos medicamentos potencialmente perigosos, estudos mais aprofundados com o objetivo de avaliar os danos nesta população são necessários. Os resultados deste estudo, em conjunto com dados já publicados, podem subsidiar a elaboração de listas contendo medicamentos prioritários para o desenvolvimento de pesquisas com o objetivo de estabelecer eficácia e segurança na população ainda não investigada. Desta forma, conhecendo-se as necessidades da prática clínica e contando-se com o incentivo a pesquisas por parte das agências de medicamentos, pode-se reduzir as altas prevalências de uso de fármacos não aprovados e *off label* observadas. De forma mais imediata, estes dados podem orientar a elaboração e implementação de protocolos de utilização de medicamentos em unidades pediátricas com a finalidade de minimizar riscos.

Referências

1. Shirkey H (1999) Therapeutic Orphans. *Pediatrics* 104: 583-4.
2. Cuzzolin L, Zaccaron A, Fanos V (2003) Unlicensed and Off-Label Uses of Drugs in Paediatrics: A Review of the Literature. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 17: 125-31.
3. Vale MC (2006) Medicamentos para as Crianças: Um Imperativo Ético. *Acta Pediátrica Portuguesa* 37: 231-5.
4. Dell Aera M, Gasbarro AR, Padovano M *et al* (2007) Unlicensed and Off-Label Use of Medicines at a Neonatology Clinic in Italy. *Pharmacy World & Science* 29: 361-7.
5. OMS - Organização Mundial da Saúde (2007). Promover la Seguridad de los Medicamentos para Niños. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241563437_spa.pdf. Acesso em dezembro de 2008.
6. Meadows M (2003) Drug Research and Children. *FDA Consumer Magazine*. Disponível em: <<http://www.fda.gov/cder/pediatric>>. Acesso em: julho de 2007.
7. Ekins-Daukes SE, Helms PJ, Simpson C, Taylor M, McLay J (2004) Off Label Prescribing to Children in Primary Care: Retrospective Observational Study. *European Journal of Clinical Pharmacology* 60: 349 – 53.
8. Boots I, Sukhai RN, Klein RH *et al* (2007) Stimulation Programs for Pediatric Drug Research – Do Children Really Benefit? *European Journal of Pediatrics* 166: 849 – 55.
9. Dunne J (2007) The European Regulation on Medicines for Paediatric Use. *Paediatric Respiratory Reviews* 8: 177 – 83.
10. Donnelly F (2008) EU Initiatives for Research Involving Children. *European Journal of Clinical Pharmacology* 167: 837 – 8.
11. Hawcutt DB, Smyth RL (2008) The New European Regulation on Pediatric Medicines – Regulatory Perspective. *Pediatric Drugs* 10: 144 – 6.
12. Roberts R, Rodriguez W, Murphy D *et al* (2003) Pediatric Drug Labeling - Improving the Safety and Efficacy of Pediatric Therapies. *JAMA* 290: 905-11.
13. Carvalho PA, Carvalho CG, Alievi PT *et al* (2003) Identificação de Medicamentos “Não Apropriados para Crianças” em Prescrições de Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica. *Jornal de Pediatria* 79: 397-402.

14. Pandolfini C, Bonati M (2005) A Literature Review on Off-Label Drug Use in Children. *European Journal of Pediatric* 164: 552-58.
15. Ekins-Daukes SE, Helms PJ, Simpson CR (2005) Off-Label Drug Use in Children. *European Journal of Pediatrics* 164: 552-58.
16. Di Paolo ER, Stoetter H, Cotting J *et al* (2006) Unlicensed and Off Label Drug Use in a Swiss Paediatric University Hospital. *Swiss Medical Weekly* 136: 218-22.
17. Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Hlusch A *et al* (2008) Off-Label Drug Use Among Hospitalised Children: Identifying Areas with the Highest Need for Research. *Pharmacy World and Science* 30: 497 – 502.
18. Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo L, Di Maio S *et al* (2007) The Awareness Among Paediatricians of Off Label Prescribing in Children: A Survey of Italian Hospitals. *European Journal of Clinical Pharmacology* 63: 81-5.
19. Schrim E, Tobi H, Berg J (2003) Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug in Children Outside the Hospital. *Pediatrics* 111: 291 – 5.
20. Frederico F (2007) Preventing Harm From High-Alert Medications. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety* 33: 537 – 42.
21. ISMP-Institute for Safe Medication Practices (2008) List of High-Alert Medications. Disponível em: <http://www.ismp.org> . Acesso em maio de 2008.
22. Silva P (2006) *Farmacologia Básica e Clínica*. 7ªed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan In: _____, *Farmacoterapia Pediátrica*. p. 1186 – 96.
23. Drugdex – Micromedex Healthcare Series (2008). New York: Thomson Healthcare, Inc. 1974-2008. Disponível em: <http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>. Acesso em novembro de 2007.
24. Viktil KK, Blix HS, Moger TA, Reikvam A (2006) Polypharmacy as Commonly Defined is an Indicator of Limited Value in the Assessment of Drug-Related Problems. *British Journal of Clinical Pharmacology* 63: 187 – 195.
25. Trissel LA. *Stability of Compounds Formulations*. 2ª ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 2000.
26. Souza GB. *Manipulação Magistral de Medicamentos em Pediatria*. São Paulo: Pharmabooks, 2003.

27. Milne CP; Bruss, JB (2008) The Economics of Pediatric Formulation Development for Off-Patent Drugs. *Clinical Therapeutics* 30: 2133 – 45.
28. Cunha A J, Galvão MG, Santos, M (2008) Wheezing and Respiratory Infections in Brazilian children: does a Standard Management Work? *Journal of Tropical Pediatrics* 1 - 4.
29. Santos DB, Clavenna A, Bonatti M, Coelho HLL (2008) Off-Label and Unlicensed Drug Utilization in Hospitalized Children in Fortaleza, Brazil. *European Journal of Clinical Pharmacology* 64: 1111 – 18.
30. Willians NT (2008) Medication Administration Through Enteral Feeding Tubes. *American Journal of Health-System Pharmacy* 65: 2347 – 57.
31. T' Jong GW, Linden PD, Bakker EM *et al* (2002) Unlicensed and Off-Label Drug Use in a Paediatric Ward of a General Hospital in the Netherlands. *European Journal of Clinical Pharmacology* 58: 293-7.
32. Nahata MC, Allen L (2008) Extemporaneous Drug Formulations. *Clinical Therapeutics* 30: 2112 – 9.
33. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I (2000) Unlicensed and Off Label Prescribing of Drugs in General Practice. *Archives Disease Childhood* 83: 498 – 501.
34. Shah S, Hall M, Goodman D, Feuer P *et al* (2007) Off Label Drug Use in Hospitalized Children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 161: 282 – 90.
35. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A *et al* (2000) Survey of Unlicensed an Off Label Drug Use in Paediatric Wards in European Countries. *British Medical Journal* 320: 79 – 82.
36. Bua J, L´Erario I, Barbi E, Marchetti F (2008) When Off-Label Is a Good Practice: The Example of Paracetamol and Salbutamol. *Archives Disease Childhood* 93: 546-7.
37. Sukiennik R, Halpern R, Manica JL, Plentz FD, Bergamin G *et al* (2006). Antipyretics in Pediatric Emergency: Are We Using Adjusted Doses? *Pediatrics (São Paulo)* 28: 175-83.
38. Jain S, Bavdekar S, Gogtay N, Sadawarte P (2008) Off-Label Drug Use in Children. *Indian Journal of Pediatrics* 75: 1133 – 6.
39. T'Jong GW, Eland IA, Stuekenboom MCJM *et al* (2003) Determinants for Drug Prescribing to Children Below the Minimum Licensed Age. *European Journal of Clinical Pharmacology* 58: 701-5.

40. T'Jong GW, Eland IA, Stuekenboom MCJM, Anker JN, Striker BH (2004) Unlicensed and Off Label Prescription of Respiratory Drugs to Children. *European Journal of Clinical Pharmacology* 23: 310 – 13.
41. McCowan C, Hoskins G, Neville R (2007) Clinical Symptoms and Off Label Prescribing in children with Asthma. *British Journal of General Practice* 57: 220 – 2.
42. Turner S, Thomas M, Ziegenweidt JV, Price D (2009) Prescribing Trends in Asthma: A Longitudinal Observational Study. *Archives Disease Childhood* 94: 16 – 22.
43. Bentur Y, Cohen O (2004) Dipyrene Overdose. *Journal of Toxicology Clinical Toxicology* 42: 261-5.
44. Bonkowsky J, Frazer J, Bucchi K, Byington C (2002) Metamizole Use by Latino Immigrants: A Common and Potentially Harmful home Remedy. *Pediatrics* 109: 1-3.
45. Hamerschlak N *et al* (2005) Incidence of aplastic anemia and agranulocytosis in Latin America – The Latin Study. *São Paulo Medical Journal* 123: 101-4.
46. Kaushal R, Jaggi T, Walsh K, Fortescue E, Bates D (2004) Pediatric Medication Errors: What Do We Know? What Gaps Remain? *Ambulatory Pediatrics* 4: 73 – 81.
47. Meisel S, Meisel M (2007) Best-Practice Protocols: Reducing Harm From High-Alert Medications. *Nursing Management* 38: 31 – 9.
48. Cadwell S M (2008) Pediatric Medication Safety in the Emergency Department. *Journal of Emergency Nursing* 34: 375 – 7.
49. Cohen H (2007) Protecting Patients From Harm: Reduce the Risks of High-Alert Drugs. *Nursing* 49 – 56.

Tabela 1. Características dos pacientes (n = 342).

Idade (anos)	Nº de pacientes (%)
Lactente (0 – 2 anos)	170 (49,7)
Pré-escolar (2 – 7 anos)	87 (25,4)
Escolar (7 - 10 anos)	39 (11,4)
Adolescente (10 - 14 anos)	46 (13,5)
Sexo	Nº de pacientes (%)
Feminino	147 (43,0)
Masculino	195 (57,0)
Peso (Kg)	
Média	15,3 (DP ± 3,4)
Mediana	11,0
Pacientes com doenças crônicas associadas	
Sem presença doenças crônicas	164 (48,0)
Até 2 doenças associadas	39 (11,4)
Acima de 2 doenças associadas	4 (1,2)
Causa de admissão	
Motivos clínicos	221 (64,6)
Procedimentos cirúrgicos	60 (17,5)
*Outros	61 (17,8)

*Outros: considera-se exames, procedimentos, observação e investigação clínica.

Tabela 2. Classes terapêuticas mais freqüentes relacionadas com a classificação de aprovação (N = itens).

Classe terapêutica	ATC	Total N = 2026 (%)	Aprovados N= 999 (%)	Não aprovados N= 239 (%)	Off Label N= 788 (%)
Analgésicos	NO2	546 (26,9)	264 (26,4)	199 (83,6)	15 (1,9)
Antibacterianos	J01	274 (13,5)	256 (25,6)	0 (0,0)	147 (18,6)
Antiespasmódicos	A03	212 (10,5)	26 (2,6)	2 (0,8)	248 (31,5)
Antiepilépticos	N03	139 (6,9)	40 (4,0)	0 (0,0)	81 (10,3)
Antiinflamatórios	MO1	126 (6,2)	17 (1,7)	2 (0,8)	19 (2,4)
Outros		729 (36,0)	396 (39,6)	36 (15,1)	278 (35,3)

Tabela 3. Frequência de medicamentos prescritos segundo a classificação: Aprovados, não-aprovados e *off label*.

Classificação dos medicamentos	<i>n</i> = 2026 (%)	Medicamentos mais freqüentes
Aprovados	999 (49,3)	Paracetamol, prednisolona, fenobarbital, vitamina A + D3
Não-aprovados	239 (11,8)	Dipirona, biperideno, tizanidina, ácido ursodesoxicólico
Off label*	788 (38,9)	
Indicação	424 (38,4)	Metoclopramida, omeprazol, fenoterol, metronidazol
Idade	242 (21,9)	Omeprazol, salbutamol, ibuprofeno, ácido valpróico
Intervalo administração	162 (14,7)	Salbutamol, ceftazidima, metronidazol, fenoterol
Dose	127 (11,5)	Metoclopramida, salbutamol, paracetamol, gentamicina
Apresentação	83 (7,5)	Baclofeno, furosemida, tiroxina, espironolactona
Via administração	67 (6,0)	Metoclopramida, hidrocortisona, tobramicina, omeprazol

**n* = 1105

Tabela 4. Frequência de medicamentos aprovados, não-aprovados e *off label* prescritos segundo a faixa etária.

Classificação dos medicamentos	0 – 2 anos	2 – 7 anos	7 – 10 anos	> 10 anos
(<i>n</i> = 2026)	(<i>n</i> = 945)	(<i>n</i> = 546)	(<i>n</i> = 242)	(<i>n</i> = 293)
Aprovados	463 (49,0)	268 (49,1)	119 (49,1)	149 (50,9)
Não-aprovados	95 (10,1)	71 (13,0)	36 (14,9)	37 (12,6)
Off label	387 (40,9)	207 (37,9)	87 (36,0)	107 (36,5)

Tabela 5. Distribuição das classes terapêuticas mais frequentes conforme uso *off-label*.

Classe terapêutica	Dose N= 127 (%)	Idade N= 242 (%)	Indicação N= 424 (%)	Via N =67 (%)	Apresentação N= 83 (%)	Total N = 1105 (%)
Antiespasmódico	14 (11,0)	1 (0,4)	207 (48,8)	22 (32,8)	1 (1,2)	245 (22,2)
Antiasmáticos	32 (25,2)	72 (29,7)	26 (6,1)	0 (0,0)	5 (6,0)	135 (12,2)
Antibacterianos	33 (25,9)	12 (4,9)	57 (13,4)	9 (13,4)	0 (0,0)	111 (10,0)
Antiepilépticos	5 (3,9)	58 (24,0)	4 (0,9)	6 (8,9)	4 (4,8)	77 (7,0)
Antiulcerosos	4 (3,1)	21 (8,7)	8 (1,9)	7 (10,4)	1 (1,2)	41 (3,7)

*Item intervalo administração não foi considerado na tabela.

CONCLUSÕES

- A frequência de uso de medicamentos *off label*, não aprovados e potencialmente perigosos encontrada nas unidades de internação pediátrica do HCPA foi, respectivamente, 38,9%, 11,8% e 6,2%;
- As classes terapêuticas mais envolvidas com uso *off label* foram os antiespasmódicos (31,5%), os antiasmáticos (20%) e os antibacterianos (18,6%), destacando-se entre os medicamentos a metoclopramida, o salbutamol *spray* e o metronidazol injetável. Dentre os não aprovados, os analgésicos (83,3%) e os coleréticos (7,5%) foram as classes terapêuticas mais prescritas, destacando-se a dipirona e o ácido ursodesoxicólico entre os medicamentos;
- Em relação à classificação dos itens de uso *off label*, 38,4% relacionaram-se com indicação terapêutica, 21,9% com idade, 14,7% com intervalo de administração, 11,5% com dose, 7,5% com apresentação e 6% com via de administração;
- Dos medicamentos classificados como uso *off label*, destacam-se para indicação terapêutica (38,4%) a metoclopramida (47,8%), para idade (21,9%) o salbutamol *spray* (21,9%), para intervalo de administração (14,7%) o salbutamol (29%), para dose (11,5%) o salbutamol (18%), para apresentação de forma farmacêutica (7,5%) o baclofeno (15,7%) e para via de administração (6%) a metoclopramida (32,8%);
- Setenta e nove itens (4%) de prescrição foram modificados de forma sólida para líquida oral pela farmácia semi-industrial do HCPA. Entre os medicamentos mais derivados estão o baclofeno (18,9%), a furosemida (10,1%), o ácido ursodesoxicólico (7,6%), a espironolactona (7,6%) e o captopril (6,3%);
- Dos medicamentos derivados, cinco apresentavam formulação líquida oral disponível no mercado, sendo que dois destes pertenciam à padronização de medicamentos do HCPA;
- Entre os medicamentos potencialmente perigosos pesquisados estão a morfina (25,8%), o hidrato de cloral (15,8%), a petidina (9,2%), a cetamina (8,3%), a codeína (8,3%) e a prometazina (8,3%);

- Entre os MPP não se encontraram medicamentos não aprovados, somente de uso *off label* em relação a algum item.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tendo em vista o problema encontrado frente a falta de formulações adequadas para crianças, caberia às Agências Reguladoras de Medicamentos incentivar o desenvolvimento dessas formulações pela indústria farmacêutica com testes de estabilidade e tolerabilidade afim de se evitar problemas de administração em menores, como os relacionados com biodisponibilidade oral e erros de doses.

Os resultados de estudos que como este consideram a prática clínica, mostram os diferentes hábitos de prescrição para uma mesma população e evidenciam as classes de medicamentos que carecem de regularização. Diante disso, percebe-se a falta de incentivo em se pesquisar medicamentos de uso comum na rotina e que já estão há muito tempo em utilização, sem estudos que garantam segurança em menores. A pesquisa dessas classes terapêuticas indicadas nos estudos deveria ser prioridade, mas não fazem parte da lista de fármacos prioritários para pesquisa pelas principais Agências Reguladoras de Medicamentos, a FDA e o EMEA.

Há algum tempo, a medicina vem trabalhando com o conceito de “medicina baseada em evidência clínicas”; com isso, a existência de evidências clínicas disponíveis sobre a utilização de certos medicamentos em crianças pode ser suficiente para estender as indicações de usos para esta população sem necessidade de expô-las a novos ensaios clínicos. E através dessa regularização, pode-se minimizar a responsabilidade do prescritor e demais profissionais de saúde envolvidos com a utilização desses medicamentos.

ANEXOS

ANEXO 1 – FICHA DE COLETA DE DADOS DOS PACIENTES

Dados do Paciente

Nome: _____

Leito: _____

Prontuário:

Data internação: ____/____/____

Sexo:

Peso (Kg): _____

Idade (meses): _____

Doença de base:
(sistema)

Qual: _____

Qual: _____

Qual: _____

Motivo da internação:
(sistema)

Qual: _____

Qual: _____

Dados da Prescrição

Total de itens:

ANEXO 3 – FICHA DE CLASSIFICAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Medicamento	Classificação de uso FDA	Off label Idade	Off label Apresentação	Off label Indicação	Off label Via adm	Off label Dose	Off label Intervalo adm

ANEXO 4 – CLASSIFICAÇÃO OFF LABEL versus MEDICAMENTOS ENVOLVIDOS

<i>Item Off Label</i>	<i>Medicamentos (n)</i>
Indicação terapêutica (n = 424)	Aciclovir (2), albendazol (4), ampicilina (1), amitriptilina (1), azatioprina (2), azitromicina (8), captopril (5), carvedilol (1), ceftazidima (1), cetamina (2), ciprofloxacino (3), claritromicina (1), clindamicina (1), clobazam (1), clonidina (1), cloreto potássio (20), clorpromazina (1), codeína (1), dapsona (1), diazepam (3), diclofenaco sódico (1), dimenidrinato (6), domperidona (4), espironolactona (7), fenoterol (26), fentanil (1), furosemida (1), gentamicina (13), (haloperidol 91), hidroxicloroquina (1), hidroxiúria (1), imipenem (1), imipramina (1), imunoglobulina (1), lactulose (5), meropenem (2), metilprednisolona (1), metoclopramida (203), metronidazol (17), micofenolato (2), miconazol (4), midazolam (1), morfina (1), mupirocina (3), naproxeno (1), nitrato prata (2), nitrazepam (4), omeprazol (2), ondansetrona (7), oxacilina (2), oxibutinina (2), oxiconazol (7), óxido zinco (2), petidina (1), piperacilina/tazobactam (3), ranitidina (6), sertralina (1), sorbitol + laurilsulfato (6), sulfametoxazol/trimetoprima (2), sulfadiazina (1), tenofovir (1), tioridazina (1), vancomicina (3), varfarina (2), vigabatrina (4)
Idade (n = 242)	Ácido valpróico (38), adrenalina (3), anlodipina (1), azitromicina (1), baclofeno (16), beclometasona (8), budesonida (4), carbamazepina (6), carvedilol (1), cefepima (2), cefuroxima sódica (2), cetamina (10), ciprofloxacino (3), clonazepam (11), clonidina (1), cloreto potássio (2), desclorfeniramina (3), diazepam (2), dimenidrinato (3), domperidona (1), fenoterol (2), fentanil (1), fluconazol (1), glicerina (3), haloperidol (1), hidroxizina (1), ibuprofeno (15), imipramina (1), imunoglobulina (1), ipratrópio (1), mebendazol (1), (miconazol 93), midazolam (1), omeprazol (21), ondansetrona (1), oxcarbazepina (1), oxibutinina (1), pancrealipase (1), piperacilina/tazobactam (1), polimixina B (1), primidona (1), prometazina (3), salbutamol (53), sulfametoxazol/trimetoprima (1), tenofovir (1), tobramicina (3), varfarina (1), vigabatrina (2)

Intervalo administração (n = 162)	Aciclovir (1), adrenalina (4), ampicacina (4), azatioprina (1), baclofeno (2), beclometasona (1), carvedilol (1), cefepima (6), ceftazidima (7), cefuroxima sódica (1), ciprofloxacino (2), clonidina (1), cloreto potássio (2), clorpromazina (1), dexclorfeniramina (3), diclofenaco sódico (1), dimenidrinato (2), domperidona (2), fenobarbital (4), fenoterol (13), gentamicina (4), hidrato cloral (4), hidrocortisona (2), hidroxiuréia (1), ibuprofeno (1), ipratrópio (1), lactulose (1), lamivudina (1), meropenem (1), metoclopramida (1), metronidazol (8), morfina (1), mupirocina (1), nistatina (2), óleo mineral (1), omeprazol (6), ondansetrona (1), oxiconazol (2), petidina (1), prednisolona (6), prometazina (4), salbutamol (47), tenofovir (1), tizanidina (1), tobramicina (3), varfarina (1)
Dose (n = 127)	Ácido fólico (1), ácido valpróico (3), ampicacina 91), amoxicilina (1), ampicilina (4), azatioprina (1), baclofeno (2), beclometasona (6), budesonida (2), ceftazidima (4), cefuroxima sódica (3), cetamina (1), ciprofloxacino (1), clonidina (1), cloreto potássio (1), clorpromazina (1), dexclorfeniramina (1), diazepam (1), diclofenaco sódico (1), domperidona (3), escopolamina (1), fenobarbital (2), fenoterol (2), gentamicina (7), haloperidol (1), hidrato cloral (1), hidrocortisona (2), hidroxicloroquina (1), hidroxiuréia (1), ibuprofeno (1), meropenem (1), metoclopramida (11), metronidazol (3), midazolam (1), naproxeno (2), nitrofurantoína (1), omeprazol (3), ondansetrona (1), oxacilina (2), paracetamol (7), penicilina G (2), petidina (1), prometazina (2), ranitidina (1), salbutamol (23), sulfametoxazol/trimetoprima (2), tenofovir (1), tioridazina (1), tobramicina (2), varfarina (2)
Apresentação (n = 83)	Ácido fólico (1), ácido folínico (1), anlodipina (1), baclofeno (13), beclometasona (5), captopril (4), clonidina (1), diazepam (3), escopolamina (1), espironolactona (7), fenobarbital (1), fluconazol (1), furosemida (8), hidralazina (1), hidroxiuréia (1), isoniazida (1), lidocaína (2), metoclopramida (1), micofenolato (1), nistatina (7), nitrazepam (3), omeprazol (1), pirazinamida (1), pirimetamina (1), prednisona (1), propranolol (2), rifampicina (1), sulfassalazina (1), tacrolimo (2), tiroxina (5), vigabatrina (3), vitamina B1 (1)
Via administração (n = 67)	Aciclovir (2), ácido valpróico (4), ampicilina (1), cefuroxima sódica (1), claritromicina (1), clorpromazina (1), codeína (1), dexametasona (2), diazepam (1), fenitoína (1), fenobarbital (1), furosemida (1), hidrocortisona (6), metoclopramida (22), omeprazol (7), ondansetrona (1), petidina (2), prometazina (5), tobramicina (6)