

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO – FARMÁCIA CLÍNICA**

PATRÍCIA QUIRINO DA COSTA

**INADEQUAÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO E
SUA PROBLEMÁTICA EM HOSPITAL DE ENSINO DO NORDESTE DO BRASIL**

**FORTALEZA/CE
2005**

PATRÍCIA QUIRINO DA COSTA

INADEQUAÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO E
SUA PROBLEMÁTICA EM HOSPITAL DE ENSINO DO NORDESTE DO BRASIL

Dissertação submetida ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.

FORTALEZA

2005

C875i Costa, Patrícia Quirino da

Inadequação de formulações farmacêuticas de uso pediátrico e sua problemática em hospital de ensino do nordeste do Brasil/ Patrícia Quirino da Costa. - Fortaleza, 2005.

97 f. : il.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará.
Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem.

1. Uso de medicamentos. 2. Pediatria. 3. Farmacoepidemiologia. I. Título.

CDD 615.542

PATRÍCIA QUIRINO DA COSTA

**INADEQUAÇÃO DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS DE USO PEDIÁTRICO E
SUA PROBLEMÁTICA EM HOSPITAL DE ENSINO DO NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação submetida ao Mestrado em Ciências Farmacêuticas, Área de concentração Farmácia Clínica, do Departamento de Farmácia, da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, da Universidade Federal do Ceará, como requisito para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho

Data de Defesa: ____ / ____ / ____.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Helena Lutécia Luna Coelho (Orientadora)
Departamento de Farmácia

Prof^a. Dra. Janete Eliza Soares de Lima (Co-orientadora)
Departamento de Farmácia

Prof^a. Dr. Luís Carlos Rey
Unidade de Pesquisas Clínicas

A Deus, Jesus e Maria, por estarem sempre ao meu lado.

A minha mãe, por seu exemplo de força e coragem.

A minha querida e amada filha Ingrid, que contribuiu muito para a realização deste trabalho.

Ao meu irmão, minha cunhada e sobrinhas.

AGRADECIMENTOS

À professora Helena Lutécia Luna Coelho, minha orientadora, pela atenção, apoio e amizade dispensados ao longo do curso.

À professora Janete Eliza Soares de Lima, minha co-orientadora, pela amizade e apoio na realização deste trabalho.

A todos os professores do mestrado, especial Mary Anne Medeiros Bandeira, Aparecida Tieme Nagao Dias, Romélia Pinheiro Gonçalves, Veralice Meireles Sales de Bruin, Marta Maria de França Fonteles, Pedro Felipe Carvalhede de Bruin e Vera Lúcia Lanchote.

Aos professores Vera Lúcia Maia Mendonça e Said da Cruz Fonseca por sua contribuição, amizade e apoio.

A Raimunda Gomes (Raimundinha), secretária do mestrado, por sua amizade e dedicação na resolução de todas etapas burocráticas.

Aos meus colegas de turma Carla Solange, Leonardo, Rita, Raquel, Penha, Marta, Camila e Mira; e também René, Sueli, Patrícia, Henry Pablo, Mariana, Thais, Emérita, Ana Lúcia, Fernanda e Sandra.

Aos médicos, profissionais de enfermagem e farmácia do Hospital Infantil Albert Sabin, pela colaboração na execução deste projeto.

A toda a equipe do Grupo de Prevenção ao Uso Inadequado de Medicamentos (GPUIM) pelo auxílio durante o curso de mestrado.

À Fundação Cearense de Apoio a Pesquisa (FUNCAP) pelo apoio financeiro.

RESUMO

Inadequação de formulações farmacêuticas de uso pediátrico e sua problemática em hospital infantil de referência em Fortaleza-Brasil. Autora: Patrícia Quirino da Costa [Dissertação de Mestrado – Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará]

INTRODUÇÃO: A escassez de medicamentos adequados ao uso pediátrico obriga os prescritores a extrapolarem informações obtidas através de testes com indivíduos adultos para crianças, bem como a adaptarem formulações desenvolvidas para adultos. Os riscos são elevados podendo comprometer a eficácia e a segurança dos tratamentos.

OBJETIVOS: Conhecer a problemática da carência de formulações farmacêuticas adequadas ao uso em crianças e suas repercussões práticas em um hospital pediátrico do SUS.

METODOLOGIA: Estudo descritivo transversal, envolvendo: busca na literatura internacional de medicamentos cuja forma ou formulação representam um problema para o uso em crianças (MP, medicamentos problema) e identificação desses medicamentos no mercado farmacêutico brasileiro; inquérito com médicos de um hospital pediátrico (**N=48, 98% do total**) sobre quais são os MP em sua prática clínica e seguimento da prescrição e preparo de MP sólidos na instituição. Foi empregada a Classificação Anatômica Terapêutica e Química de medicamentos e cálculo de frequências das variáveis. O projeto foi aprovado pela comissão de ética da instituição.

RESULTADOS: Foram identificados 131 MPI (medicamentos problema internacionais), 105 destes são comercializados no Brasil, sendo 85 de uso pediátrico. Os princípios ativos mais frequentes foram: salbutamol, furosemida,

paracetamol, cisaprida e morfina. Os MP mais citados pelos médicos foram captopril, furosemida, digoxina, espironolactona, hidroclorotiazida e prednisona. A carência de preparações orais, parenterais e em baixas doses foram os problemas mais citados. Foi acompanhada a adaptação de 24 distintos MP sólidos (89 prescrições). Todas as prescrições apresentavam inconformidades, bem como todos os procedimentos de preparo. As doses administradas foram 3,47 a 1.125% do preconizado (22,7% inferiores e 39.5% superiores); somente em 37,8% dos casos foi administrada a dose preconizada.

CONCLUSÕES: A carência de preparações apropriadas para uso em crianças é um problema em todo o mundo. No Brasil isso é agravado pela falta de condições adequadas para a adaptação de formulações em hospitais, bem como pela inobservância de procedimentos padronizados.

PALAVRAS-CHAVE: uso de medicamentos, pediatria, farmacoepidemiologia.

ABSTRACT

Lack of medicines with proper formulation for use in children and its practical repercussions in a reference pediatric public hospital in Fortaleza-Ce. Author: Patrícia Quirino da Costa [Master Dissertation – Pharmacy Faculty Federal University of Ceará.

INTRODUCTION: The scarcity of medicines developed to be used in children creates the need of to extrapolate information obtained by tests in adults and of to adapt adult formulations to this age group. The risks are great and can compromise the efficacy and safety of treatments .

OBJECTIVES: To know the problem of lack of formulations appropriated to be used in children and its practical repercussions in a SUS pediatric hospital.

METHODOLOGY: A cross-sectional, descriptive study, involving: literature search for medicaments whose formulations represents a problem for use in children (Medicine Problem – MP) and the identification of these medicines on the Brazilian market; a survey applied to doctors in a pediatric hospital to know which are the PM in their clinical practice; follow up of prescription and adaptation of solid PM in this institution. The Anatomic Therapeutic Chemical classification of medicines was adopted; the frequencies of variables were calculated; the project was approved by the hospital Ethics Committee.

RESULTS: A total of 131 IPM (International Problem Medicine) were identified, 105 of these are marketed in Brazil, including 85 pediatric preparations. The most frequent MP were salbutamol, furosemide, paracetamol, cisaprida and morphine; The doctors (N=48, 98% of total) referred mainly captopril, furosemide, digoxine, espironolactone, hidroclorotiazide e prednisone as PM. Lack of oral, parenteral, or lower doses formulations were the more frequent problems. The preparation of 89 solid PM was followed up; there were inadequacies in all prescriptions and preparing

procedures. The final dosis administered were 3,47 to 1.125% of expected (22,7% under and 39 over); only 37,8 of children received the standardized dosis .

CONCLUSION: The lack of appropriate preparations to be used in children is a problem all over the world. In Brazil this problem is aggravated by the lack of adequate conditions in hospitals to adapt formulations and poor compliance with standard procedures.

KEY WORDS: use of drugs, pediatrics, pharmacoepidemiology.

SUMÁRIO

LISTA DE ANEXOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURA

	Pg
APRESENTAÇÃO	19
1 INTRODUÇÃO	20
1.1 Ensaios clínicos envolvendo crianças	20
1.2 Medicamentos de uso “unlicensed” ou “off-label”	22
1.2.1 O uso de medicamentos não padronizados e não licenciados em crianças hospitalizadas	23
1.2.2 O uso de medicamentos não padronizados e não licenciados em crianças fora do ambiente hospitalar.....	26
1.2.3 Uso de medicamentos não licenciados ou não padronizados em crianças específicas.....	27
1.3 Fatores que afetam o uso do medicamento em crianças	29
1.3.1 Alterações fisiológicas	29
1.3.2 Formulações inadequadas para o uso pediátrico: natureza do problema e alguns exemplos publicados.....	31
2 JUSTIFICATIVA	37
3 OBJETIVOS	38
3.1 Geral	38
3.2 Específicos	38
4 FASES DO PROJETO	39

4.1 Fase I: Estruturação da lista internacional de medicamentos problema (MP_I)	39
4.1.1 Metodologia	39
4.1.2 Resultados	40
4.1.2.1 Características dos trabalhos selecionados	40
4.1.2.2 Análise da lista internacional de MEDICAMENTOS PROBLEM INTERNACIONAL (MP_I)	43
4.2 Fase II: Estruturação da lista nacional de medicamentos problema (MP_I)	49
4.2.1 Metodologia	49
4.2.2 Resultados	
4.2.2.1 Análise da lista nacional de MEDICAMENTOS PROBLEM INTERNACIONAL (MP_I)	49
4.2.2.2 Análise das informações das bulas.....	57
4.3 Fase III: Investigação sobre quais seriam os MP na prática clínica habitual dos médicos dos HIAS	58
4.3.1 Local do estudo	58
4.3.2 Seleção da amostra.....	59
4.3.3 Metodologia.....	59
4.3.4 Análise dos dados.....	59
4.3.5 Estudo piloto	60
4.3.6 Resultados	60
4.4 Fase II: Investigação de como é realizada a adaptação de MP na forma farmacêutica de comprimido para o uso em pediatria nos postos de enfermagem dos HIAS	65
4.4.1 Local do estudo	65

4.4.2	Seleção da amostra.....	66
4.4.3	Metodologia.....	66
4.4.4	Análise dos dados.....	67
4.4.5	Estudo piloto	67
4.4.6	Resultados	68
5	ASPECTOS ÉTICOS	88
6	DISCUSSÃO.....	89
6.1	Identificação dos medicamentos problema internacional (MP _I).....	86
6.2	Identificação dos medicamentos problema nacional (MP _N).....	91
6.3	Investigação sobre os MP utilizados na prática clínica habitual dos médicos do HIAS	93
6.4	Investigação de como é realizada a adaptação de MP na forma farmacêutica de comprimido para o uso em pediatria nos postos de enfermagem do HIAS	95
7	CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	102
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	104
	ANEXOS.....	112

LISTA DE ANEXOS

	Pg
ANEXO A Lista internacional de MEDICAMENTOS PROBLEMA INTERNACIONAL (MP_I)	113
ANEXO B Lista nacional de MEDICAMENTOS PROBLEMA NACIONAL (MP_N) de acordo com a apresentação farmacêutica.....	114
ANEXO C Termo de consentimento pós-informação.....	115
ANEXO D Questionário aplicado aos médicos.....	116
ANEXO E Formulário de seguimento ao preparo de medicamentos.....	117

LISTA DE FIGURAS

	Pg
FIGURA 01 Listagem de medicamentos problema não comercializados no Brasil.....	50
FIGURA 02 Listagem de MP comercializados no Brasil não licenciados para o uso em pediatria.....	57
FIGURA 03 Listagem MP _N comercializados no Brasil com restrição de idade...	58
FIGURA 04 Listagem de novos MP _N	65
FIGURA 05 Distribuição de MP _N segundo a faixa etária.....	72
FIGURA 06 Procedimentos utilizados durante o preparo dos MP sólidos em posto de enfermagem de hospital de ensino	86
FIGURA 07 Recipientes utilizados na trituração de medicamentos.....	87
FIGURA 08 Utensílios utilizados na trituração de medicamentos	87

LISTA DE TABELAS

		Pg
TABELA 01	Características gerais dos estudos identificados na revisão da literatura	42
TABELA 02	Freqüências MP _I identificados na revisão da literatura, conforme o 1º nível ATC (órgão ou sistema).....	43
TABELA 03	Freqüências de MP _I identificados na revisão da literatura, conforme o 2º nível ATC (grupo terapêutico).....	44
TABELA 04	Freqüências de MP _I identificados na revisão da literatura, conforme o 3º nível ATC (subgrupo terapêutico)	46
TABELA 05	Freqüências de MP _N comercializado no Brasil, conforme o 1º nível ATC (órgão ou sistema).....	51
TABELA 06	Freqüências de MP _N comercializado no Brasil, conforme o 2º nível ATC (grupo terapêutico principal).....	52
TABELA 07	Freqüências de MP _N comercializados no Brasil, conforme o 3º nível ATC (sub- grupo terapêutico).....	54
TABELA 08	Medicamentos referidos pelos médicos como não sendo disponíveis na forma farmacêutica injetável, mas que eles considerem que seja necessário – HIAS/Fortaleza (CE), julho - agosto/2004.....	61
TABELA 09	Medicamentos na apresentação injetável referido pelos médicos como sendo necessária em menor concentração – HIAS/Fortaleza (CE), julho - agosto/2004.....	62
TABELA 10	Medicamentos citados pelos médicos como não sendo disponíveis na forma farmacêutica líquida embora sejam necessários – HIAS/Fortaleza (CE), julho - agosto/2004.....	64

TABELA 11	Características das prescrições médicas que necessitavam da adaptação de comprimidos para o uso pediátrico - HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 - janeiro/2005.....	69
TABELA 12	Freqüência de MP _N em comprimidos cuja adaptação foi prescrita durante o período do estudo - HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 - janeiro/2005.....	73
TABELA 13	Freqüências de medicamentos MP _N prescritos, conforme o 1º nível ATC (órgão ou sistema) - HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 - janeiro/2005.....	74
TABELA 14	Freqüências de MP _N prescritos, conforme o 2º nível ATC (grupo terapêutico principal) – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 - janeiro/2005.....	75
TABELA 15	Freqüências de MP _N prescritos, conforme o 3º nível ATC(subgrupo terapêutico) – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 - janeiro/2005.....	76
TABELA 16	Medicamentos que necessitaram adaptação, segundo seu preparo e condições preconizadas na literatura para o manejo – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 - janeiro/2005.....	77

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC – Anatomical-Therapeutic-Chemical

CAP – Cápsula

CPD – Comprimido

CPD REV – Comprimido revestido

CTI – Centro de Tratamento Intensivo

CYP 3A4 – Citocromo P 450 subfamília 3A4

DEF – Dicionário de Especialidades Farmacêuticas

DR – Drágea

EMA – European Agency for Evaluation of Medical Products

EUM – Estudos de Utilização de Medicamentos

FDA – Food and Drug Administration

FDCA – Food, Drug and Cosmetic Administration

HIAS – Hospital Infantil Albert Sabin

IPCS – International Programme on Chemical Safety

LÍQ INJ – Líquido injetável

Med. – Medicamentos

mg/ml – Miligrama por mililitro

MP – Medicamentos problema

MP_I – Medicamentos problema internacional

MP_N – Medicamentos problema nacional

N^o – Número

Pac – Paciente

SOL ORAL – Solução oral

SPR NASAL – Spray nasal

SUS – Sistema Único de Saúde

SUSP ORAL – Suspensão oral

PDR – Physicians' Desk Reference

pH – Potencial hidrogênico

qs – Quantidade suficiente

UTI – Unidade de Tratamento Intensivo

APRESENTAÇÃO

Este estudo encontra-se inserido no campo da farmacoepidemiologia, área do conhecimento que contempla os estudos de utilização de medicamentos (EUM) e a farmacovigilância.

Trata-se de um estudo descritivo e transversal, voltado para identificação de medicamentos cuja forma e/ou formulação farmacêutica representam um problema na clínica pediátrica, bem como a descrição e avaliação crítica das adaptações realizadas no preparo desses medicamentos em hospital terciário do SUS em Fortaleza.

O estudo foi realizado em quatro etapas incluindo o levantamento na literatura científica dos medicamentos usados em pediatria que não apresentam a formulação ou forma farmacêutica adequada para o uso pediátrico, a identificação no mercado brasileiro destes medicamentos, uma pesquisa sobre o mesmo tema junto a pediatras em um hospital público e o acompanhamento do preparo de medicamentos problema (MP), conforme identificados no hospital.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Ensaios clínicos envolvendo crianças

A carência de ensaios clínicos em crianças tem sido explicada em termos de aspectos econômicos envolvendo o custo excessivo dos estudos quando comparado ao tamanho do mercado representado pelos pacientes pediátricos, a dificuldade de se identificar um número de pacientes que permita a obtenção de dados com significância estatística, o longo tempo que um estudo pediátrico pode levar, a complexidade dos aspectos éticos associados com a pesquisa em crianças, bem como a escassez de investigadores qualificados na área de pediatria. (SHIRKEY, 1999).

Na opinião de vários autores, o excessivo cuidado na proteção das crianças tem inibido o envolvimento de pacientes pediátricos em ensaios clínicos, levando à orfandade terapêutica e à exposição de medicamentos não padronizados. (CHRISTENSEN; HELMS; CHESNEY, 1999; SUTCLIFFE, 1999 STEINBROOK, 2002).

O reconhecimento dessas dificuldades e limitações fez com que agências reguladoras de medicamentos de vários países promovessem ações para estimular o desenvolvimento de medicamentos para uso em pediatria. A *Food and Drug Administration* (FDA) optou por incentivar financeiramente a indústria farmacêutica a testar medicamentos em crianças através do prolongamento do tempo de vigência de patentes e da construção de uma infra-estrutura para realização dos ensaios clínicos. (GORMAN, 2003; RESTIVO, 2003).

Por sua vez a *European Agency for Evaluation of Medical Products* (EMA), agência reguladora de medicamentos da União Européia, diferentemente da FDA, não recompensa as empresas financeiramente, mas as estimula a desenvolver

medicamentos para uso pediátrico, estendendo a aprovação da comercialização do novo medicamento automaticamente a todos os países membros. (CECI et al., 2002; RODRIGUEZ ; ROBERTS; MURPHY , 2003).

Comparando a disponibilidade de medicamentos de uso pediátrico nos Estados Unidos da América entre 1973 e 1991, através da listagem do *Physicians' Desk Reference* (PDR), Wilson (1999) observou que ocorreu uma pequena melhora. Em 1973, 78% dos medicamentos não apresentavam informações suficientes para o uso em crianças, já em 1991 81% dos medicamentos informavam sobre a inexistência de dados sobre a segurança e eficácia para uso em crianças, bem como eram explicitadas as restrições de limite da idade. Estes dados refletem que o dilema relatado por Shirkey (1999), o qual denominou os pacientes pediátricos de “órfãos terapêuticos”, sofreu poucas alterações.

Ceci et al. (2002) avaliando o número dos medicamentos aprovados para crianças pela EMEA no período de sete anos, verificaram que de 141 medicamentos aprovados 47 (33%) eram de uso em crianças, sendo 24 (51%) agentes anti-infecciosos, 11 (33%) vacinas e 10 (21%) antivirais utilizados no tratamento da AIDS. Os autores consideraram o número de medicamentos aprovados para crianças ainda pouco expressivo e observaram que áreas como oncologia e neurologia ainda continuam órfãos.

Outro estudo realizado por Steinbrook (2002) revela que de 341 novos medicamentos aprovados pela FDA entre 1991 e 2001, 69 eram de uso pediátrico. O FDA considerou o número de medicamentos aprovados um benefício para a pediatria.

A carência de tratamento atinge principalmente as doenças raras pois os ganhos obtidos dos laboratórios com o número de pacientes atingidos não compensam os investimentos na pesquisa, desenvolvimento e marketing. (LAVANDERIA, 2002).

1.2 Medicamentos de uso “*unlicensed*” ou “*off-label*”

O termo medicamento “*off-label*” segundo a FDA contempla **medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada nos compêndios de informação farmacológica** em relação à faixa etária, dose, frequência, apresentação, via de administração ou indicação. O termo “*unlicensed*” ou não licenciado (não autorizado, não registrado) refere-se aos **medicamentos não registrados para uso em crianças, não aprovados para uso como um todo, contra-indicados para uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital, ou sem dosagem específica para crianças.** (BANNER JR., 2002).

Cuzzolin, Zaccaron e Fanos (2002), revisando a literatura sobre esse tema, evidenciaram que o problema do uso de medicamentos “*off-label*” e “*unlicensed*” não era limitado a hospitais, mas também ocorre na atenção básica em saúde e na comunidade. A razão principal seria a falta de medicamentos e formulações apropriados para uso pediátrico, particularmente antibacterianos sistêmicos, anti-asmáticos e analgésicos.

Em revisão bibliográfica recente, Pandolfini e Bonati (2005) ressaltaram a importância de se comparar o uso “*off label*” de medicamentos em crianças em diferentes países, como indicador da carência de conhecimentos relativo a tratamentos pediátricos, para identificar problemas terapêuticos em comum e permitir intervenções focalizadas.

No presente trabalho utilizamos o termo **não padronizado** para “*off-label*” e **não licenciado** para significar “*unlicensed*”.

A utilização freqüente de medicamentos **não licenciados** ou de uso **não padronizados** é consideravelmente maior para prescrições realizadas em unidades

hospitalares e a proporção desta utilização aumenta com a complexidade da doença, particularmente em unidades de tratamento intensivo. (COLLIER, 1999).

De acordo com estudo realizado por Turner et al. (1999) as reações adversas a medicamentos são mais freqüentes com a utilização de medicamentos **não licenciados** ou **de uso não padronizados**.

1.2.1 O uso de medicamentos **não padronizados** e **não licenciados** em crianças hospitalizadas

Turner et al. (1996) em investigação realizada em unidade de tratamento intensivo de um hospital inglês, acompanharam o uso de medicamentos durante quatro meses em 166 pacientes com idade entre um dia e 15 anos, sendo 52% menores de um ano; foram registrados 862 itens de prescrição e observado que 31% das prescrições apresentavam medicamentos não licenciados ou não padronizados, sendo que 70% dos pacientes utilizaram pelo menos um destes medicamentos. Entre os medicamentos **não licenciados** ou de uso **não padronizado** com maiores freqüências de administração encontram-se: morfina injetável, midazolam injetável, solução com hidrato de cloral, dobutamina injetável e suspensão de sucralfato.

Turner et al. (1998) realizaram outro estudo em enfermarias clínico-cirúrgicas pediátricas na Inglaterra durante 13 semanas, onde avaliaram 2013 itens de prescrição médica, em 609 pacientes com idade entre quatro dias e 20 anos (mediana de dois anos) e 21 diferentes medicamentos. Verificou-se que 26% das prescrições apresentavam uso de medicamentos **não padronizados** (19,1%) ou **não licenciados** (6,9%). Entre os cinco medicamentos mais preparados a partir da forma concentrada e mais usados como **não padronizados** e/ou **não licenciados** estão o salbutamol, ipratrópio, ácido fólico, polivitaminas e paracetamol.

Conroy, McIntyre, Choonara (1999) em um estudo realizado em hospital do Reino Unido, envolvendo 70 neonatos internados em unidades de tratamento intensivo durante 13 semanas, registraram 455 prescrições, onde 9,9% destas apresentavam medicamentos **não licenciados** e 54,7% incluíam medicamentos de uso **não padronizado** sendo que 90% das crianças os receberam pelo menos uma vez durante a internação.

Outro estudo realizado por Avenel et al. (2000) em unidade de tratamento intensivo em hospital da França em 1998, envolvendo o acompanhamento do uso de medicamentos em 40 prematuros e recém-nascidos durante dois meses, sendo registradas 257 prescrições médicas com 55 medicamentos dos quais 10% eram **não licenciados** para crianças e 62% de uso **não padronizado** sendo relacionados à idade (90%), dose (9,3%) e via de administração (0,7%).

Em estudo multicêntrico realizado por Conroy et al. (2000) em 5 hospitais do Reino Unido, Suécia, Alemanha, Itália e Holanda, foram acompanhados 624 pacientes com idade entre 4 dias e 16 anos durante 4 semanas consecutivas em 1998. Foram registradas 2262 prescrições, onde 1036 (46%) apresentavam medicamentos **não licenciados** ou de uso **não padronizado**, sendo 872 (38,4%) de uso **não padronizado** e 164 (7,2%) medicamentos **não licenciados**. Dentre os pacientes 67% receberam estes tipos de medicamentos, sendo os mais prescritos nas duas categorias paracetamol, ibuprofeno, salbutamol e dipirona.

Em Nova Zelândia, 't Jong et al. (2000) acompanharam o uso de medicamentos durante 5 semanas em uma unidade de tratamento hospitalar e 3 unidades de tratamento intensivo em um hospital infantil de Nova Zelândia e registraram 2139 medicamentos prescritos para 238 crianças, com uma prevalência de 48% de medicamentos de uso **não padronizados** e de 18% de medicamentos **não licenciados**.

Em 1999 no Brasil, foi realizada pesquisa em Campinas – São Paulo sobre a prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas, durante 1 dia de cada

mês em quatro meses. Foram encontrados sete medicamentos **não licenciados** para uso em crianças, entre estes: o brometo de ipratrópio, nifedipina, metoclopramida, cimetidina e clonazepan; entre os medicamentos de uso **não padronizado** verificou-se o uso da nistatina para tratamento tópico da candidíase oral e metronidazol como anti-infeccioso de uso sistêmico. (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001).

Em uma outra investigação realizada em unidade de tratamento intensivo no Hospital das Clínicas de Porto Alegre, no período de seis semanas consecutivas, baseado nas prescrições de 51 pacientes com idade entre um e 12 anos, foram registrados 747 itens de prescrição, cobrindo 131 medicamentos diferentes. Verificou-se que 10,5% eram medicamentos **não licenciados** e 49,5% de uso **não padronizado**. Os medicamentos mais prescritos como **não padronizados** foram furosemida, metoclopramida, fentanil, salbutamol e paracetamol. Entre os medicamentos **não licenciados** os mais frequentes foram dipirona, ampicilina associada a sulbactam e omeprazol. (CARVALHO et al., 2003).

Outro estudo sobre medicamentos com formulações inadequadas para uso pediátrico foi realizado em um hospital universitário da cidade de São Paulo, com seguimento das prescrições de medicamentos intravenosos para crianças hospitalizadas, durante 30 dias, envolvendo 8245 doses e 41 medicamentos. Os medicamentos mais utilizados foram: metilprednisolona, vancomicina, furosemida, ranitidina, penicilina, amicacina, midazolam, fentanil, ceftriaxona e cefalotina. (PETERLINI; CHAUD; PEDREIRA, 2003).

Como podemos observar, o uso de medicamentos **não padronizados** e **não licenciados** para crianças hospitalizadas é generalizado e frequente, as taxas de prevalência encontram-se variando de 6,9% a 10,5% para os medicamentos **não licenciados** e de 19,1% a 62% para medicamentos de uso **não padronizado**.

1.2.2 O uso de medicamentos **não padronizados** ou **não licenciados** para crianças fora do ambiente hospitalar

A utilização de medicamentos de **não licenciados** ou de uso **não padronizados** não é restrita à área hospitalar, encontra-se mais acentuada em áreas clínicas específicas, envolve a comunidade e os médicos. Trata-se de um problema internacional, onde todas as classes de medicamentos são envolvidas. (CUZZOLIN; ZACCARON; FANOS, 2003; BOOS, 2003).

McIntyre et al. (2000) realizaram estudo retrospectivo das prescrições médicas em um subúrbio de English Midlands na Inglaterra, efetuadas em 1997, envolvendo 1175 crianças, 160 medicamentos e 3347 prescrições; encontraram prescrições contendo medicamentos de uso não **padronizado** (10,5%) e medicamentos **não licenciados** (0,3%). Os cinco grupos terapêuticos mais prescritos como de uso **não padronizado** foram: anti-histamínicos, laxantes, preparações oftalmológicas e otológicas, antibacterianos e antiasmáticos.

Bücheler et al. (2002) realizaram um estudo semelhante na Alemanha, avaliando o emprego de medicamentos de uso **não padronizado** em atenção primária envolvendo crianças durante dois meses. A base de dados cobria aproximadamente quatro milhões de pacientes entre 0 e 16 anos, o que correspondia a 42% da população do estado de Baden-Württemberg. Foram avaliadas retrospectivamente 1,74 milhões de prescrições, verificando-se que 13,2% apresentavam medicamentos de uso **não padronizado**. Entre os grupos de medicamentos utilizados como **não padronizados** mais prescritos encontravam-se os agentes cardiovasculares (55,2%), medicamentos para o tratamento de doenças geniturinárias (48,5%), agentes antiinflamatórios (45%), antidepressivos (36,6%) e antidemência (34,4%).

Chalumeau et al. (2000) em investigação realizada em 2522 prescrições envolvendo 989 pacientes de ambulatórios pediátricos em Paris, mostraram que 29%

apresentavam **uso não padronizado** e 4% **não licenciados**. Os medicamentos de uso não padronizado foram distribuídos de acordo com o a idade (65%), indicação (23%), dose (10%) e via de administração (7%). Dentre os pacientes 56% receberam estes tipos de medicamentos, sendo os mais freqüentes salbutamol, rifampicina, desonida de uso externo, frameticina e acetilcisteína.

Em outro estudo também realizado na Alemanha por Schirm, Tobi, de Jongvan den Berg (2002) foram consultadas todas as prescrições para crianças de 0-16 anos durante o ano de 2000 através dos registros existentes nas farmácias. Foram analisadas 68.019 prescrições para 19.283 crianças, sendo que 16,6% apresentavam medicamentos **não licenciados** e 22,7% de uso **não padronizado**. A maior proporção de medicamentos de uso **não padronizado** foi identificada na faixa etária entre um e 2 anos, com 17,9%. Entre os grupos farmacológicos com elevados índices de prescrição foram identificados os hormônios sexuais (85,9%), medicamentos oftálmicos e otológicos (79,4%), medicamentos dermatológicos (55,9%), agentes cardiovasculares (48,3%).

Em Israel, estudo realizado por Lifshitz et al. (2002) em 6 clínicas de atenção primária em 2000 e 2001, envolveu 1802 pacientes menores de 18 anos, os quais receberam 1925 prescrições, 15,5% destas apresentavam medicamentos não apropriados para uso pediátrico, sendo 0,3% **não licenciados** e 99,7% de uso **não padronizado**. Dentre os medicamentos de uso **não padronizado** mais prescritos foram amoxicilina, amoxicilina/ ácido clavulânico, acetaminofeno e albuterol.

1.2.3 Uso de medicamentos **não padronizados** ou **não licenciados** em doenças específicas

Conroy e Peden (2001) realizaram em um hospital do Reino Unido um estudo para avaliar a dimensão do uso de medicamentos **não padronizados** e **não licenciados** para o tratamento da dor e febre. Durante quatro semanas ocorreram

715 prescrições, sendo prescritos medicamentos de uso **não padronizado** em 33% dos casos e nenhum medicamento **não licenciado**. Entre os cinco medicamentos **não padronizados** mais prescritos identificou-se o paracetamol, ibuprofeno, fosfato de codeína, diclofenaco e petidina.

Lifshitz, Gavrilov e Gorodischer (2001) analisando a listagem dos antídotos relacionados no *International Programme on Chemical Safety* (IPCS) observou que 59,7% destes medicamentos podem ser classificados como de uso **não padronizado** ou medicamento **não licenciado**.

Foi investigado por Conroy, Newman, Gudka (2003) o uso de medicamentos **não padronizados** e medicamentos **não licenciados** no tratamento de pacientes pediátricos oncológicos com leucemia linfoblástica aguda, internados ou em tratamento domiciliar, atendidos no hospital *Queen's Medical Centre* do Reino Unido. Foram avaliadas 569 prescrições, envolvendo 51 pacientes e 76 diferentes medicamentos, durante 4 semanas, onde se verificou que 19% das prescrições apresentavam medicamentos **não licenciados** e 26% de uso **não padronizados**. Entre as classes destes medicamentos destacavam-se os citostáticos, antibióticos, antieméticos, corticosteróides e analgésicos.

Dick et al. (2003), investigaram o uso de medicamentos **não padronizados** e **não licenciados** em gastroenterologia pediátrica, analisando 777 prescrições para uso extra-hospitalar em 308 crianças, verificaram que 49% apresentavam medicamentos de uso **não padronizado** (37,24%) ou **não licenciado** (11,76%). Os medicamentos **não licenciados** mais prescritos foram cisaprida, omeprazol suspensão e mercaptopurina líquido. Dentre os medicamentos de uso **não padronizado** encontram-se o omeprazol, óleo mineral, domperidona e ranitidina.

Outro estudo realizado nos Estados Unidos por Loder, Biondi (2004) em dois hospitais, no período de 30 dias, avaliou 379 prescrições para o tratamento da dor de cabeça em crianças e observou que 47% destas apresentavam medicamentos **não**

padronizados. Entre estes, os mais prescritos foram: topiramato, lamotrigina, toxina botulínica tipo A e antidepressivos tricíclicos.

1.3 Fatores que afetam o uso de medicamentos em crianças

1.3.1 Alterações fisiológicas

A absorção gastrointestinal é um processo complexo, regulado por múltiplos fatores, relacionados ao grau de maturação e desenvolvimento da criança. Entre os fatores mais importantes a serem considerados encontram-se: difusão passiva pH dependente, acidez gástrica, velocidade de esvaziamento gástrico, maturação da membrana intestinal, função biliar, flora bacteriana e atividade enzimática. (PEZZANI VALENZUELA, 1993).

No recém-nascido o pH gástrico encontra-se próximo à neutralidade, o que permite a destruição das bactérias provenientes do líquido amniótico contaminado ingerido no útero e durante o parto. Nas primeiras horas de vida o pH cai bruscamente, atingindo valores de 1,5 a 3,0 durante 24 a 48 horas. No prematuro este período não é observado devido à imaturidade do mecanismo de secreção gástrica. Posteriormente se observa um período de acloridria, que se mantém por aproximadamente 10 dias reduzindo-se gradualmente e atingindo os valores normais por volta de um ano. (SOLDIN; SOLDIN, 2002).

A alcalinidade gástrica reduz a absorção de medicamentos de natureza ácida como a fenitoína, fenobarbital e a rifampicina. Sendo necessário ajustar as doses a fim de alcançar os níveis terapêuticos desejáveis. (RITSCHER; KEARNS, 1998).

A velocidade do esvaziamento gástrico é variável e lenta, alcançando valores similares ao do adulto por volta de 7 meses. Logo os medicamentos, que são absorvidos no estômago, têm sua absorção aumentada e possivelmente seu efeito terapêutico. Entretanto a dieta pode alterar a velocidade de esvaziamento gástrico, como, por exemplo, o leite materno e alimentos com baixo teor calórico que aceleram o esvaziamento gástrico. (SOLDIN; SOLDIN, 2002).

A motilidade intestinal é variável e também pode ser afetada pela dieta. Já a imaturidade da membrana intestinal permite a absorção de fármacos que em condições normais não são absorvidos, como, por exemplo, os aminoglicosídeos. (PEZZANI VALENZUELA, 1993).

No neonato a velocidade de síntese e a reserva de ácidos biliares estão reduzidas, logo a absorção de medicamentos lipossolúveis encontra-se reduzida. Os ácidos biliares atingem seus valores normais progressivamente nos primeiros meses de vida. (RITSCHHEL; KEARNS, 1998).

Em neonatos o conteúdo de água corpórea é alto, flutuando entre 75% para recém nascidos a termo e de 90% para recém nascidos pré-termo. Durante o primeiro ano de vida esses valores diminuem atingindo valores similares ao do adulto (55%) na adolescência. A elevada percentagem de água resulta no aumento do volume de distribuição de alguns medicamentos hidrossolúveis tais como o fenobarbital, fenitoína, teofilina, gentamicina entre outros. (SOLDIN; SOLDIN, 2002).

A afinidade da albumina é independente da idade gestacional e aumenta proporcionalmente com a idade. A baixa afinidade nos neonatos e o reduzido número de sítios de ligação explicam o efeito de certos medicamentos como os analgésicos, antiinflamatórios, sulfanilamidas, salicilados e vitamina K (altas doses) que predispõem ao aparecimento da síndrome de kernicterus. (SOLDIN; SOLDIN, 2002).

Quanto ao metabolismo dos medicamentos, o fígado é o órgão mais importante; no recém-nascido os sistemas enzimáticos apresentam-se com atividade reduzida até os 6 meses de idade, resultando num aumento da meia vida dos medicamentos que sofrem metabolização hepática, como o diazepam, por exemplo. (SOLDIN; SOLDIN, 2002; RITSCHER; KEARNS, 1998).

O rim é o órgão mais importante no processo de eliminação dos medicamentos. Ao nascimento encontra-se imaturo e alcançará a normalidade de suas funções entre os 6 a 12 meses de vida. (PEZZANI VALENZUELA, 1993).

A maturação dos processos de filtração glomerular, de secreção e de reabsorção tubular não ocorre de forma paralela, resultando em um desequilíbrio entre a função glomerular e a tubular. A imaturidade da função tubular afeta principalmente o processo de reabsorção, fazendo com que medicamentos que utilizem deste processo para sua eliminação apresentem uma excreção mais lenta. (PEZZANI VALENZUELA, 1993).

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

1.3.2 Formulações inadequadas para o uso pediátrico: natureza do problema e alguns exemplos publicados

A existência de formas farmacêuticas apropriadas facilita a administração do medicamento, o cumprimento dos tratamentos e evita perdas desnecessárias reduzindo o custo do tratamento. Uma formulação ideal é aquela que pode ser facilmente preparada pelo farmacêutico e administrada pela enfermeira, que tenha a concentração e o volume suficiente para obter a medida ou a dosagem adequada.

Indispensavelmente deve possuir sabor agradável, bem como, dados científicos que respaldem a sua preparação e determinação do prazo de validade. A forma farmacêutica mais apropriada para o uso em pediatria é a líquida devido à possibilidade de adequação das características organolépticas, facilidade na deglutição e administração, além da homogeneidade na dosagem. Além disso, os profissionais da saúde, com exceção dos farmacêuticos, não possuem treinamento suficiente e adequado para a preparação de formas farmacêuticas sólidas para uso em crianças. (PEZZANI VALENZUELA, 1993; KATZUNG; SILVA, 1998; SOUSA, 2003).

No Brasil a legislação, Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (RDC) 33/2000, restringe o preparo de medicamentos exclusivamente aos farmacêuticos, em local apropriado atendendo as exigências mínimas para o cumprimento das boas práticas de manipulação (BRASIL, 2000). Conforme o relatório intitulado Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil, apenas 7,2% das farmácias hospitalares brasileiras realizam fracionamento de medicamentos e destas somente 43% atendem minimamente às exigências da legislação (OSORIO DE CASTRO; CASTILHO, 2004).

Apesar das vantagens, as formulações orais líquidas podem levar a erros de medicação como consequência da medida incorreta da dose, reconstituição incorreta, menor estabilidade físico-química e microbiológica, sabor desagradável do fármaco entre outros. Para correção do sabor utiliza-se de flavorizantes, edulcorantes para mascarar o sabor, o que representa um problema adicional para crianças alérgicas. (LÓPEZ et al., 2002; FERREIRA, 2002).

A ausência de formulações apropriadas para o uso em pediatria leva o médico a prescrever a forma sólida fabricada para adultos e/ou crianças, adaptada para as necessidades do paciente infantil, o que exige procedimentos, tais como: trituração de comprimidos e mistura com alimentos ou bebidas; abertura de cápsulas e mistura do pó em comidas, bebidas ou mesmo com outros medicamentos. Entre os riscos associados a estas adaptações encontram-se: inexatidão da dose,

contaminação durante a manipulação, incompatibilidades e interações. (NAHATA, 1999).

Entre as estratégias utilizadas para a preparação de medicamentos não existentes na forma farmacêutica apropriada, encontra-se a implantação de um laboratório para manipulação de formulações magistrais no âmbito hospitalar ou a aquisição de medicamentos provenientes de farmácias com manipulação. O preparo dos medicamentos poderia ser realizado nos locais acima citados mediante a apresentação da receita médica e avaliação do farmacêutico. (SOUZA, 2003). No entanto, o que se verifica mais freqüentemente é a adaptação de formas farmacêuticas existentes.

Fontan et al. (2000) em um estudo realizado em hospitais franceses (35 universitários, 15 públicos gerais e 03 particulares), envolvendo 7022 leitos pediátricos, verificaram que no ano 1997, foram preparados 1.155.544 medicamentos para administração em crianças, sendo 968.552 preparados a partir de cápsulas. Os medicamentos mais freqüentemente preparados foram: captopril, fludrocortisona, ranitidina, espirolactona e ácido ursodesoxicólico.

Segundo Nahata (1999), a alternativa mais indicada seria a preparação de formulações extemporâneas, com o uso de excipientes apropriados. Entretanto, é crítico assegurar a estabilidade de medicamentos extemporâneos, pela ausência de testes para comprovar sua qualidade, segurança e eficácia.

Os problemas que dificultam ou justificam o uso de medicamentos **não padronizados** são de natureza farmacotécnica e/ou farmacocinética. O captopril, por exemplo, é utilizado como não padronizado para o tratamento de insuficiência cardíaca grave secundária em crianças. (FONTAN; COMBEAU; BRION, 2000; MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001). De acordo com o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) está disponível na forma farmacêutica de comprimido, sendo indicado para uso adulto e pediátrico. Neste caso tem-se o exemplo de um problema farmacotécnico e/ou farmacocinético.

Quanto ao problema farmacotécnico devem ser considerados a forma farmacêutica existente e o veículo a ser utilizado, pois se faz necessário dissolver o comprimido do captopril para administração em crianças sem alterar sua eficácia e qualidade.

O captopril é relativamente estável a temperaturas até 50°C, e se tem descrito que os pós preparados extemporaneamente (mediante trituração de comprimidos com lactose) são estáveis durante pelo menos 12 semanas em temperatura ambiente. Já as soluções aquosas podem sofrer degradação oxidativa, principalmente a dissulfeto de captopril, que aumenta em pH acima de 4. (LUND; COWE,1986). Segundo estudo realizado por Andrews e Essex (1986), a forma líquida preparada a partir de comprimidos pulverizados em água destilada que contém 1mg/mL de captopril mantêm 96% da concentração original do fármaco depois de armazenada à temperatura ambiente durante 5 dias, porém, como não contém conservante, deve ser empregada até 2 dias após a preparação. Pereira e Tam (1992) demonstraram que a meia-vida de uma solução de 1mg/mL de captopril preparada a partir de comprimidos macerados com água destilada e uso de conservantes é estimada em 27 dias quando conservada a 5°C.

Em crianças de 0 a 5 anos há um problema de natureza farmacocinética, pois o captopril é metabolizado no citocromo P450 pela enzima CYP2D6, que se encontra baixa ou ausente no fígado fetal na primeira semana de vida. Com 1 mês de idade, a atividade enzimática representa 20% do nível da atividade dos adultos, atingindo valores normais por volta dos 3 a 5 anos. (RITSCHHEL; KEARNS,1999).

A furosemida é empregada freqüentemente como uso **não padronizado** no tratamento de transtornos cardíacos e pulmonares em crianças prematuras e recém nascidas. (AVENEL et al., 2000; FONTAN, et al., 2000; CONROY, et al., 2000; MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001; CARVALHO et al., 2003). A meia-vida da furosemida em recém nascidos a termo e em prematuros é bastante prolongada se comparada com a dos adultos. Existem referências de meias-vidas de 4,5-46 horas,

e sugere-se que pode estar mais prolongada em prematuros do que em recém-nascidos a termo, devido, principalmente, à imaturidade renal. (RITSCHHEL; KEARNS, 1999). Este grupo de idade parece ser particularmente susceptível ao aumento dos efeitos adversos da furosemida devido ao aumento da excreção urinária de cálcio que decorre da terapia com este fármaco em longo prazo.

A furosemida encontra-se disponível na forma farmacêutica de solução e comprimido. (DEF, 2002/03). Pode ser considerado um problema farmacotécnico a preparação extemporânea do líquido a partir dos comprimidos. De acordo com Reynolds (1993) a furosemida é praticamente insolúvel em água, solúvel em soluções alcalinas, instável na presença da luz, sendo que alterações na cor da solução indicam degradação. Sousa (2003) sugere a preparação de uma suspensão a partir de comprimido com a utilização de conservantes e xarope simples, com validade para 106 dias, bem como sua preparação em suspensão a partir da solução injetável utilizando-se como veículo o xarope simples, com validade para 30 dias.

Entre os medicamentos utilizados no trato alimentar como **não licenciados** ou de uso **não padronizado** está a cisaprida. (TURNER et al., 1998; MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001; BÜCHELER et al., 2002; 't JONG et al., 2003). Este fármaco atravessa a barreira hemato-encefálica, causando efeitos extrapiramidais, além disso pode causar distúrbios do ritmo cardíaco. A cisaprida é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 através da enzima CYP3A4, a qual em prematuros e neonatos encontra-se extremamente reduzida em função da imaturidade hepática, logo nesta faixa etária os efeitos podem ser mais evidenciados. (RITSCHHEL; KEARNS, 1999). Em artigo de revisão sistemática sobre a utilização da cisaprida em pacientes pediátricos para o tratamento do refluxo gastro-esofágico, concluiu-se que este é o procinético mais eficaz, com melhor relação risco/benefício e que os efeitos colaterais cardíacos descritos estão relacionados na maioria das vezes a fatores de risco associados. (VIEIRA, 2001).

Em 2001, no Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária cancelou o registro dos medicamentos a base de cisaprida onde as empresas produtoras não apresentaram ações de farmacovigilância. Na época a empresa Janssen-Cilag e o Laboratório Biosintética continuaram a comercializar os medicamentos a base de cisaprida por apresentarem condutas direcionadas de farmacovigilância que permitiam a monitorização das reações adversas a medicamentos. (BRASIL, 2001). Em 2004, a única empresa a comercializar estes produtos faz uma carta aos clientes informando sobre a interrupção de sua comercialização alegando redução na demanda. (JANSSEN-CILAG, 2004).

Um exemplo de fármaco que é utilizado em pediatria apesar de ser **não licenciado** é o sucralfato (TURNER et al., 1998, 1999; FONTAN, et al., 2000). Esta substância tem uma molécula complexa que apresenta em sua estrutura um polissacarídeo sulfatado e uma porção de hidróxido de polialumínio. Na presença do pH ácido do estômago o sucralfato exerce efeito citoprotetor por formar um complexo aderente com liberação lenta do íon alumínio e de sulfato de sacarose. Pequenas quantidades dessas substâncias podem ser absorvidas elevando os teores de alumínio no organismo. O alumínio é excretado pela urina na forma ativa e como a criança apresenta imaturidade da função tubular este processo de eliminação é mais lento podendo ocorrer acúmulo e intoxicação por alumínio. (GOODMAN et al., 1987; PEZZANI VALENZUELA, 1993).

2 JUSTIFICATIVA

A escassez de medicamentos desenvolvidos para uso terapêutico em crianças obriga os prescritores à extrapolação de informações obtidas através de testes em adultos para esse grupo, bem como a adaptação de formulações inadequadas para essa faixa etária.

Essa realidade implica em riscos para a eficácia e segurança dos tratamentos e vem sendo objeto de preocupações e investigações. No Brasil até o momento apenas 3 trabalhos foram publicados sobre o assunto. (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001; CARVALHO et al,2003; PETERLINE; CHAUD ; PEDREIRA, 2003).

Este trabalho permitirá identificar os medicamentos que representam um problema para a clínica pediátrica no Brasil por não serem disponibilizados em apresentações farmacêuticas apropriadas para o uso em crianças, bem como conhecer os procedimentos de preparo que são empregados na área hospitalar para possibilitar a sua administração. Pretende-se também avaliar se tais procedimentos podem interferir na qualidade, segurança e eficácia dos tratamentos.

Os resultados obtidos serão encaminhados aos órgãos e instituições competentes com sugestões para a solução dos problemas identificados, contribuindo para reduzir os erros no preparo de medicamentos, além de colaborar com os pediatras na prescrição de dosagens mais precisas e seguras.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Descrever a problemática da carência de formulações farmacêuticas adequadas para uso pediátrico e o seu manejo em um hospital de referência do SUS em Fortaleza-Ce.

3.2 Objetivos específicos

1. Identificar na literatura científica os medicamentos cuja formulação ou forma farmacêutica representam um problema para a pediatria e constituir uma lista de **MEDICAMENTOS PROBLEMA INTERNACIONAL (MP_I)**;
2. Identificar os **MP_I** presentes no mercado farmacêutico brasileiro;
3. Identificar quais são os **MEDICAMENTOS PROBLEMAS (MP)** conforme a opinião dos médicos de um hospital pediátrico do SUS e constituir uma lista de **MEDICAMENTOS PROBLEMAS NACIONAL (MP_N)**;
4. Descrever e avaliar as práticas de preparo de alguns **MP** na instituição hospitalar;
5. Propor alternativas e cuidados para minimizar os riscos e as perdas durante os procedimentos de preparo e administração dos medicamentos.

4 FASES DO PROJETO

O estudo foi desenvolvido em quatro fases: na fase I: estruturação da lista internacional de medicamentos problema, na fase II: estruturação da lista nacional de medicamentos problema, na fase III : Investigação sobre quais seriam os MP na prática clínica habitual dos médicos do HIAS e fase IV: Investigação de como é realizada a adaptação de MP na forma farmacêutica de comprimido para o uso em pediatria nos postos de enfermagem do HIAS. A metodologia e os resultados de cada fase serão descritos a seguir.

4.1 Fase I: Estruturação da lista internacional de medicamentos problema (MP_I)

4.1.1 Metodologia:

Foi realizado um levantamento na literatura científica sobre medicamentos cuja forma farmacêutica ou formulação representavam um problema para o uso pediátrico. Foram pesquisados os bancos de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (MEDLINE), de janeiro de 1993 a maio de 2005, Literatura Latinoamericana y Del Caribe em Ciências de la Salud (LILACS), de janeiro de 1982, a maio de 2005 e Scientific Electronic Library Online (SCIELO), de julho de 1999 a maio de 2005.

A estratégia utilizada para realizar a pesquisa foi à busca através do descritor de assunto associado ao limite. No descritor de assunto utilizaram-se as palavras chaves: “drug utilization children”, “drug children”, “paediatric prescribing”, “preparação de medicamentos”, “off label children”, “drug preparation” ,

“medicamentos sem prescrição”, “métodos de preparação do medicamento”. Os limites utilizados para realizar a pesquisa foram às palavras: “humanos, recém-nascido”, “humanos, criança”, “humanos, pré-escolar” e “humanos, lactente”.

Foram coletadas informações sobre a utilização de medicamentos não licenciados e não padronizados em diferentes faixas etárias e diferentes clínicas médicas.

4.1.2 Resultados

4.1.2.1 Caracterização dos trabalhos selecionados

Foram identificados nas fontes pesquisadas 44 artigos, dos quais foram excluídos 26 pois não atendiam os critérios de inclusão, isto é, foram excluídos 26 artigos por não referirem os nomes dos medicamentos **não licenciados** ou de uso **não padronizado**, sendo 01 revisão bibliográfica, 06 informavam o grupo ou subgrupo terapêutico; 10 focalizavam a ausência de medicamentos de uso pediátrico, 04 abordavam o uso de medicamentos **não licenciados** ou de **uso não padronizado** na prática médica e 05 focalizavam os ensaios clínicos envolvendo criança. Os 18 estudos restantes foram incluídos na análise.

As características gerais dos 18 estudos são apresentadas na **Tabela 1**, observamos que 58,82% tiveram um delineamento prospectivo. Os estudos analisados foram realizados em 10 diferentes países, sendo 7 no Reino Unido, 3 França, 3 Israel, 2 Brasil, 1 Alemanha, 1 Estados Unidos da América (EUA), 1 Holanda, 1 Itália, 1 Nova Zelândia e 1 Suécia.

As investigações foram realizadas com dados provenientes de hospitais (13), atenção primária (2), prescrições médicas (1), listagem de antídotos (1) e uma revisão da literatura. Os estudos envolveram de 40 a 13426 crianças com a

utilização de 5 a 19 medicamentos de uso **não padronizado** ou medicamentos **não licenciados**, com duração de 1 dia a 2 anos.

Os estudos realizados em hospitais envolveram de 40 a 624 crianças, com duração de 4 dias a 6 meses. Foram realizados em 8 diferentes países, sendo Reino Unido (6), Brasil (2), França (2), Alemanha (1), Holanda (1), Israel (1), Itália (1) e Suécia (1). Dentre estes, 4 foram desenvolvidos em unidades de tratamento intensivo, sendo um deles no Brasil no Hospital das Clínicas de Porto Alegre em 2002.

Os estudos envolvendo a atenção primária foram realizados em Israel e na Nova Zelândia envolvendo de aproximadamente 9300 a 13426 crianças, sendo 01 estudo prospectivo e 01 caso controle com duração de um a dois anos, sendo identificados em cada estudo 10 medicamentos **não licenciados** e/ou de uso **não padronizado**.

O estudo realizado com as prescrições médicas foi realizado durante 1 dia na França com a participação de 77 pediatras envolvendo 989 pacientes, sendo identificado 5 medicamentos **não licenciados** e de uso **não padronizado**.

TABELA 1: Características gerais dos estudos identificados na revisão da literatura

Ano da Pub	Autor	Local	Delineamento	Duração	Nº de pac.	Nº de méd. citados
1996	Tuner et al.	Reino Unido,UTI	Prospectivo	4 meses	166	9
1998	Tuner et al.	Reino Unido, hospitais	Prospectivo	13 semanas	609	16
2000	Avenel et al.	França, UTI	Prospectivo	1 mês	40	16
1999	Conroy; McIntyre; Choonara	Reino Unido, UTI	Prospectivo	13 semanas	70	9
2000	Conroy et al.	Reino Unido/Suécia Alemanha Itália Holanda, hospitais	Prospectivo	4 semanas	624	19
2000	Chamelau et al.	França pediatras	Prospectivo	1 dia	989	5
2000	Combeau; Brion	França, hospitais	Descritivo	1 ano	Sem dados	19
2000	Gavrilov et al	Israel, hospitais	Retrospectivo	2 meses	132	10
2001	Conroy; Peden	Reino Unido Hospitais	Retrospectivo	4 semanas	Sem dados	6
2001	Lifshitz; Gravilov; Gorodisher	Israel, lista de antídotos	Prospectivo	2 anos	~9.300	10
2001	Meiners; Bergsten-mendes	Brasil,hospital	Prospectivo	4 dias	332	7
2002	Lifshitz et al.	Israel, atenção primária	Prospectivo	2 anos	~9.300	10
2003	Carvalho et al.	Brasil, UTI	Transversal observacional	2 meses	51	11
2003	Conroy; Newman, C.; Gudka	Reino Unido, hospitais	Prospectivo	4 semanas	51	7
2003	Dick et al.	Reino Unido, hospitais	Retrospectivo	6 meses	308	11
2003	't Jong et al.	Nova Zelândia, atenção primária	Caso controle	1 ano	13426	10
2004	Loder; Biondi	EUA, hospitais	Prospectivo	30 dias	Sem dados	11
2005	Bonati; Pandofilini	Dados da literatura	Revisão	-	-	-

A partir destes estudos elaborou-se uma lista contendo 131 medicamentos que foram considerados **MEDICAMENTOS PROBLEMA INTERNACIONAL (MP)** de acordo com o Anexo A.

4.1.2.2 Análise da lista internacional de **MEDICAMENTOS PROBLEMA INTERNACIONAL (MP_I)**:

Na Tabela 2 é apresentada a distribuição de freqüência dos **MP_I** identificados a partir da literatura consultada conforme o primeiro nível da classificação ATC (órgão ou sistema onde ocorre a ação principal do fármaco) sendo os 5 grupos anatômicos mais freqüentes: sistema nervoso (19,38%), sistema respiratório (17,83%), trato alimentar e metabolismo (16,28%), antiinfeciosos de uso sistêmico (10,08) e sistema cardiovascular (9,30%).

TABELA 2: Freqüências MP_I identificados na revisão da literatura, conforme o 1º nível ATC (órgão ou sistema)

Cód ATC	Órgão ou sistema	Número de medicamentos	%
R	Sistema respiratório	25	19,08
N	Sistema nervoso	23	17,56
A	Aparelho digestivo e metabolismo	21	16,03
J	Agentes antiinfeciosos de uso sistêmico	15	11,45
C	Sistema cardiovascular	12	9,16
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	08	6,11
M	Sistema músculo-esquelético	07	5,34
V	Vários	05	3,82
L	Antineoplásicos	05	3,82
S	Órgãos dos sentidos	03	2,29
H	Hormônios de uso sistêmico, exceto sexuais	03	2,29
D	Dermatológicos	02	1,53
G	Sistema geniturinário e hormônios sexuais	01	0,76
P	Produtos antiparasitários	01	0,76
Total		131	100

Como pode ser observado na Tabela 3, o grupo terapêutico (2º nível ATC) mais freqüente foram: antibacteriano para uso sistêmico (9,30%), analgésico (6,20%), antiepilépticos (6,20%), antiasmáticos (6,20%) e antiácidos, medicamentos para úlcera péptica e flatulência (4,65%).

TABELA 3: Freqüências MP_i identificados na revisão da literatura, conforme o 2º nível ATC (grupo terapêutico)

Cód ATC	Grupo terapêutico (2º nível ATC)	Número de medicamentos	%
J01	Antibacteriano para uso sistêmico	13	9,92
N02	Analgésicos	08	6,11
N03	Antiepilépticos	08	6,11
R03	Antiasmáticos	08	6,11
A02	Antiácido, medicamentos para o tratamento da úlcera péptica e da flatulência	06	4,58
R01	Preparados para uso nasal	06	4,58
A03	Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos	05	3,82
V03	Todos os restantes dos grupos terapêuticos	05	3,85
N05	Psicolépticos	04	3,05
A11	Vitaminas	03	2,29
A07	Antidiarréicos, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais	03	2,29
C08	Bloqueadores dos canais de cálcio	03	2,29
C09	Agentes que atuam sobre o sistema renina angiotensina	03	2,29
H09	Corticosteróides para uso sistêmico	03	2,29
M01	Antiinflamatórios e anti-reumáticos	03	2,29
M03	Relaxantes musculares	03	2,29
R05	Preparado contra tosse e resfriado	03	2,29
R06	Anti-histamínicos para uso sistêmico	03	2,29
S01	Órgãos dos sentidos	03	2,29
B01	Agentes antitrombóticos	02	1,53
B02	Anti-hemorragicos	01	1,53
B03	Preparações antianêmicas	02	1,53
C01	Terapia cardíaca	02	1,53
C03	Diuréticos	02	1,53
C07	Agentes beta bloqueadores	02	1,53
L01	Agentes antineoplásicos	02	1,53
L04	Agentes imunossupressores	02	1,53
R02	Preparações para a faringe	02	1,53
B05	Soluções de perfusão e constituintes do sangue	02	1,53
A01	Preparações estomatológicas	01	0,76

A04	Antieméticos e antinauseantes	01	0,76
A05	Terapêutica hepática e biliar	01	0,76
D07	Preparações dermatológicas, corticosteróides	01	0,76
G04	Urológicos	01	0,76
J04	Antimicobacterianos	01	0,76
L03	Imunoestimulantes	01	0,76
M04	Preparações antigotosas	01	0,76
N01	Anestésicos	01	0,76
N06	Sistema Nervoso	01	0,76
N07	Outros medicamentos do sistema nervoso	01	0,76
P03	Ectoparasiticida, incluindo inseticidas e repelentes	01	0,76
TOTAL		125	95,42

A Tabela 4, discrimina os subgrupos terapêutico (3º nível ATC) de acordo com as frequências, sendo os 5 mais frequentes: antiepiléticos (5,43%), penicilinas, antibacterianos β -lactâmico (4,65%), descongestionantes e outros preparados nasais para uso tópico (4,65%), medicamentos para o tratamento de ulcera péptica (3,88%) e inalantes adrenérgicos (3,88%).

TABELA 4: Frequências MP_i identificados na revisão da literatura, conforme o 3º nível ATC (sub-grupo terapêutico)

Cód ATC	Exemplos de sub-grupo terapêutico (3º nível ATC)	Número de medicamentos	%
N03A	Antiepilépticos	07	5,34
J01C	Penicilinas, antibacterianos β-lactâmico	07	5,34
R01A	Descongestionantes e outros preparados nasais para uso tópicos	06	4,58
A02B	Medicamento para o tratamento de ulcera péptica	05	3,82
R03A	Inalantes adrenérgicos	05	3,82
A02F	Propulsivos	04	3,05
N02A	Opióides	04	3,05
R06A	Anti-histamínicos de uso sistêmico	04	3,05
V03A	Todos os restantes de grupos terapêuticos	04	3,05
C08C	Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeito principalmente vascular	03	2,29
H02A	Costicosteróides para uso sistêmico simples	03	2,29
M01A	Produtos antiinflamatórios e anti-reumáticos não esteróides	03	2,29
A11H	Outras preparações vitamínicas	02	1,53
B01A	Agentes antitrombóticos	02	1,53
B02B	Vitamina K e outros hemostáticos	02	1,53
B03B	Vitamina B ₁₂ e ácido fólico	02	1,53
C09A	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, isolado	02	1,53
C01C	Estimulantes cardíacos, exceto glicosídeos	02	1,53
J01D	Outros antibacterianos β-lactâmicos	02	1,53
L01A	Agentes imunossupressores	02	1,53
N02B	Outros analgésicos	02	1,53
N02C	Preparados antiemese	02	1,53
N05B	Ansiolíticos	02	1,53
N05C	Hipnóticos e sedativo	02	1,53
R05D	Supressores da tosse, excluindo associações com expectorantes	02	1,53
R02A	Preparações faringianas	02	1,53
A01A	Preparações estomatológicas	01	0,76
A02A	Antiácidos	01	0,76
A03A	Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos	01	0,76
A03B	Beladona e derivados simples	01	0,76
A04A	Antieméticos e antinauseantes	01	0,76
A05A	Terapia biliar	01	0,76
A07A	Antiinfeciosos intestinais	01	0,76
A07E	Agentes antiinflamatórios intestinais	01	0,76
A09A	Preparações enzimáticas	01	0,76
A11A	Multivitaminas combinadas	01	0,76

B05A	Produtos sanguíneos e relacionados	01	0,76
B05X	Soluções adionantes	01	0,76
C09C	Antagonista da angiotensina II	01	0,76
C03C	Diuréticos de alça ascendente	01	0,76
C03D	Agentes poupadores de potássio	01	0,76
C07A	Agentes beta bloqueadores	01	0,76
C07D	Agentes beta bloqueadores, tiazidas e outros diuréticos	01	0,76
D07A	Costicosteróides simples	01	0,76
G04B	Outros urológicos, incluindo antiespasmódicos	01	0,76
J01B	Antifenicóis	01	0,76
J01G	Antibacterianos aminoglicosídeos	01	0,76
J01M	Antibacterianos quinolonas	01	0,76
J01X	Outros antibacterianos	01	0,76
J04A	Medicamentos para o tratamento da tuberculose	01	0,76
L01B	Antimetabólitos	01	0,76
L01C	Derivados de plantas com alcalóides e outros produtos naturais	01	0,76
L03A	Imunomoduladores e citosinas	01	0,76
M03A	Relaxantes musculares, agentes com ação periférica	01	0,76
M03B	Relaxantes musculares, agentes com ação central	01	0,76
M03C	Relaxantes musculares, agentes com ação central	01	0,76
N01A	Anestésicos gerais	01	0,76
N06B	Psicoestimulante e nootrópicos	01	0,76
N07A	Parassimpaticomiméticos	01	0,76
P03A	Ectoparasitários, incluindo escabicidas	01	0,76
R03B	Outros antiasméticos para inação	01	0,76
R03C	Adrenérgicos para uso sistêmico	01	0,76
R03D	Outros antiasmáticos para uso sistêmico	01	0,76
R05C	Expectorantes, excluindo associações com supressores da tosse	01	0,76
S01A	Produtos oftalmológicos	01	0,76
S01E	Preparados antiglaucomatosos e mióticos	01	0,76
S01F	Midriáticos e cicloplégicos	01	0,76
V09A	Diagnóstico radiofarmacêutico	01	0,76
TOTAL		125	95,4

O grupo dos antiinfeciosos gerais para uso sistêmico incluiu 15 medicamentos distribuídos em 02 grupos terapêuticos principais: antibacterianos para uso sistêmico (86,67%) e antimicobacterianos (6,67%). Dentre estes os

subgrupos mais freqüentes foram as penicilinas, antibacterianos β -lactâmico, (46,67%) e outros antibacterianos β -lactâmicos (13,33%).

O grupo anatômico do sistema nervoso apresentou um total de 23 medicamentos distribuídos em 6 grupos terapêuticos principais: analgésicos (34,78%), antiepilépticos (34,78%) , psicolépticos (17,39%), anestésicos (4,35%), psicoanalépticos (4,35%) e outros medicamentos do sistema nervoso (4,35%). Dentre estes, os subgrupos mais freqüentes foram: os antiepilépticos (34,78%) e opióides (17,39%).

Foram identificados 25 medicamentos que atuam no sistema respiratório, concentrado principalmente em 5 grupos terapêuticos: antiasmáticos (32%), preparados para uso nasal (24%), anti-histamínicos para uso sistêmico (16%), preparados contra tosse e resfriado (12%) e preparados para uso faríngeo (8%). Dentre estes o subgrupo mais freqüente foi o de descongestionantes e outros preparados nasais para uso tópico (24%), inalantes adrenérgicos (20%) e anti-histamínicos para uso sistêmico (16%).

Os medicamentos que atuam no aparelho digestivo e metabolismo foram em número de 21, representando 7 grupos terapêuticos: antiácidos, medicamentos para o tratamento de úlcera péptica e da flatulência (28,57%), agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos (28,57%), vitaminas (14,29%), antidiarréicos, antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais (9,52%), preparados estomatológicos (4,76%), antieméticos e antinauseantes (4,76%) e tratamentos biliar e hepático (4,54%). Os subgrupos terapêuticos mais freqüentes foram para o tratamento de úlcera péptica (23,81%) e os propulsivos (19,05%).

4.2 Fase II: Estruturação da lista nacional de medicamentos problema (MP_N)

4.2.1 Metodologia:

A partir da lista **MP_I**, construída com dados da literatura científica, foi construída uma lista nacional de **MP (MP_N)** composta pelos MP comercializados no Brasil tendo por base o DEF (2003/04), o Formulário Terapêutico do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Secretária de Saúde do Estado do Ceará (Brasil, 2002) e o bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2005).

As bulas das especialidades farmacêuticas foram analisadas com respeito a: indicação pediátrica, forma farmacêutica e restrição à idade (exclusão do uso em subgrupos etários definidos) e vias de administração.

4.2.2 Resultados

4.2.2.1 Análise da lista nacional de **MEDICAMENTOS PROBLEMA NACIONAL (MP_N)**:

Dos 131 medicamentos problemas listados pela busca na literatura, 26 não constam nas fontes de referência do mercado farmacêutico brasileiro pesquisado conforme a Figura 1.

Figura 1: Listagem de medicamentos problema não comercializados no Brasil

Albuterol	Formulação mucolítica Herbal
Cafeína	Formulação com cânfora e Crataegus
Ciclizima	Framicetina
Cisaprida	Hidrato de cloral
Clotrimozalone	Levatiracetam
Dicitrato bismutato tripotássico	Malation
Diidrocodeína	Nicardipina
Diidroergotamina	Noscapina
Doxilamina associado a paracetamol	Pipenzolate
Extrato de Echinacea purpúrea	Succimer
Extrato Herbal	Sultiam
Extrato de Lichen islandicus	Timolol
Flucoxacin	Uroquinase

O Anexo B discrimina os 105 medicamentos MP encontrados no Brasil e suas formas de apresentação terapêuticas de acordo com pesquisa realizada no DEF e no Bulário da Anvisa (Brasil, 2005).

A Tabela 5 discrimina a os medicamentos segundo o primeiro nível da classificação ATC (órgão ou sistema onde ocorre a ação principal do fármaco), sendo os 5 grupos anatômicos mais frequentes: sistema respiratório (17,14%), aparelho digestivo e metabolismo (16,19%), sistema nervoso (15,24%), anti-infecciosos de uso sistêmico (12,38%) e sistema cardiovascular (9,52%).

Tabela 5. Frequência de MP_N comercializados no Brasil, conforme o 1º nível ATC (órgão ou sistema)

Código ATC	Classe Terapêutica	Número de medicamentos	%
R	Sistema Respiratório	18	17,14
A	Aparelho Digestivo e Metabolismo	17	16,19
N	Sistema Nervoso	16	15,24
J	Antiinfeciosos de uso sistêmico	13	12,38
C	Sistema Cardiovascular	10	9,52
M	Sistema Músculo-esquelético	07	6,67
B	Sangue de órgãos hematopoiéticos	07	6,67
L	Antineoplásicos	05	4,76
V	Vários	04	3,81
S	Órgãos dos sentidos	03	2,86
H	Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)	03	2,86
D	Dermatológicos	01	0,95
G	Sistema geniturinário e hormônios sexuais	01	0,95
TOTAL		105	100

Como pode ser observado na Tabela 6 quanto ao grupo terapêutico principal (2º nível ATC) as maiores frequências foram: antibacterianos para uso sistêmico (11,43%), antiepilépticos (6,67%), antiasmáticos (6,67%), analgésicos (5,71%) e antiácidos, medicamentos para o tratamento da úlcera péptica e da flatulência (5,71%).

Tabela 6. Frequência de MP_N comercializados no Brasil, conforme o 2º nível ATC (grupo terapêutico principal)

Código ATC	Grupo terapêutico (2º nível ATC)	Número de medicamentos	%
J01	Antibacteriano para uso sistêmico	12	11,43
N03	Antiepiléticos	07	6,67
R03	Antiasmáticos	07	6,67
J01	Antibacteriano para uso sistêmico	12	11,43
N03	Antiepiléticos	07	6,67
R03	Antiasmáticos	07	6,67
N02	Analgésicos	06	5,71
A02	Antiácido, medicamentos para o tratamento da úlcera péptica e da flatulência	06	5,71
R01	Preparados para uso nasal	05	4,76
A03	Agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos	03	2,86
A11	Vitaminas	03	2,86
C09	Agentes que atuam sobre o sistema renina angiotensina	03	2,86
H02	Preparados Hormonais sistêmicos, excluindo hormônios sexuais	03	2,86
M03	Relaxantes musculares	03	2,86
M01	Antiinflamatórios e anti-reumáticos	03	2,86
N05	Psicolépticos	03	2,86
S01	Órgãos dos sentidos	03	2,86
V03	Todos os restantes de grupos terapêuticos	03	2,86
A07	Antidiarréicos, agentes antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais	02	1,90
B02	Anti-hemorragicos	02	1,90
B03	Preparações antianêmicas	02	1,90
C01	Terapia cardíaca	02	1,90
C03	Diuréticos	02	1,90
C08	Bloqueadores de canais de cálcio	02	1,90
L04	Agentes imunossupressores	02	1,90
R02	Preparações faringianas	02	1,90
R05	Preparados contra tosse e resfriado	02	1,90
R06	Anti-histamínicos para uso sistêmico	02	1,90
B05	Soluções de perfusão e constituintes do sangue	02	1,90
A04	Antieméticos e antinauseantes	01	0,95
A05	Terapêutica hepática e biliar	01	0,95

B01	Agentes antitrombóticos	01	0,95
C07	Agentes beta bloqueadores	01	0,95
D07	Preparações dermatológicas, corticosteróides	01	0,95
G04	Urológicos	01	0,95
J04	Antimicobacterianos	01	0,95
L01	Agentes antineoplásicos	01	0,95
M04	Preparações antigotasas	01	0,95
N01	Anestésicos	01	0,95
N07	Outros medicamentos do sistema nervoso	01	0,95
R02	Preparações faringianas	02	0,95
TOTAL		105	100

A Tabela 7, discrimina os subgrupos (junto ou se terapêuticos (3º nível ATC) de acordo com as freqüências, sendo os 5 mais freqüentes: antiepilépticos (5,71%), penicilinas, antibacterianos β -lactâmico (5,71%), descongestionantes e outros preparados nasais para uso tópico (4,76%), medicamentos para o tratamento de úlcera péptica (3,81%) e inalantes adrenérgicos (3,81%).

Tabela 7: Frequência de MP_N comercializados no Brasil, conforme o 3º nível ATC (subgrupo terapêutico)

Código ATC	Exemplos de subgrupo Terapêuticos (3º nível ATC)	Número de medicamentos	%
N03A	Antiepiléticos	06	5,71
J01C	Penicilinas, antibacterianos β-lactâmico	06	5,71
R01A	Descongestionantes e outros preparados nasais para uso tópico	05	4,76
A02B	Medicamentos para o tratamento de úlcera péptica	04	3,81
R03A	Inalantes adrenérgicos	04	3,81
V03A	Todos os restantes de grupos terapêuticos	04	3,81
A03F	Propulsivos	03	2,86
N02A	Opióides	03	2,86
H02A	Costicosteróides para uso sistêmico simples	03	2,86
M01A	Produtos antiinflamatórios e anti-reumáticos não esteróides	03	2,86
A11H	Outras preparações vitamínicas	02	1,90
B02B	Vitamina K e outros hemostáticos	02	1,90
B03B	Vitamina B ₁₂ e ácido fólico	02	1,90
C09A	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, isolado	02	1,90
C08C	Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeito principalmente vascular	02	1,90
C01C	Estimulantes cardíacos, exceto glicosídeos	02	1,90
J01D	Outros antibacterianos β-lactâmicos	02	1,90
L04A	Agentes imunossupressores	02	1,90
N02B	Outros analgésicos	02	1,90
N05B	Ansiolíticos	02	1,90
R02A	Preparações faringianas	02	1,90
R06A	Anti-histamínicos de uso sistêmico	02	1,90
B05A	Produtos sanguíneos e relacionados	02	1,90
N05C	Hipnótico e sedativo	01	0,95
R05D	Supressores da tosse, excluindo associações com expectorantes	01	0,95
A02A	Antiácidos	01	0,95
A03B	Beladona e derivados simples	01	0,95
A04A	Antieméticos e antinauseantes	01	0,95
A05A	Terapia biliar	01	0,95
A07A	Antiinfeciosos intestinais	01	0,95
A07E	Agentes antiinflamatórios intestinais	01	0,95
A09A	Preparações enzimáticas	01	0,95

A11A	Multivitaminas	01	0,95
B01A	Agentes antitrombóticos	01	0,95
C09C	Antagonista da angiotensina II	01	0,95
C03C	Diuréticos de alça ascendente	01	0,95
C03D	Agentes poupadores de potássio	01	0,95
C07A	Agentes beta bloqueadores	01	0,95
D07A	Costicosteróides simples	01	0,95
G04B	Outros urológicos, incluindo antiespasmódicos	01	0,95
J01B	Antifenicóis	01	0,95
J01G	Antibacterianos aminoglicosídeos	01	0,95
J01M	Antibacterianos quinolonas	01	0,95
J01M	Outros antibacterianos	01	0,95
J04A	Medicamentos para o tratamento da tuberculose	01	0,95
L01B	Antimetabólitos	01	0,95
L01C	Derivados de plantas com alcalóides e outros produtos naturais	01	0,95
L03A	Imunomoduladores e citosinas	01	0,95
M03A	Relaxantes musculares, agentes com ação periférica	01	0,95
M03B	Relaxantes musculares, agentes com ação central	01	0,95
M03C	Relaxantes musculares, agentes com ação direta	01	0,95
M04A	Preparações antigotas	01	0,95
N01A	Anestésicos gerais	01	0,95
N07A	Parassimpaticomiméticos	01	0,95
R03B	Outros antiasmáticos para inalação	01	0,95
R03C	Adrenérgicos para uso sistêmico	01	0,95
R03D	Outros antiasmáticos para uso sistêmico	01	0,95
R05C	Expectorantes, excluindo associações em supressores da tosse	01	0,95
S01A	Produtos oftalmológicos	01	0,95
S01E	Preparados antiglaucomatosos e mióticos	01	0,95
S01F	Midriáticos e cicloplégicos	01	0,95
TOTAL		105	100

O grupo dos anti-infecciosos gerais para uso sistêmico incluiu 13 medicamentos distribuídos em dois grupos terapêuticos principais: antibacterianos para uso sistêmico (92,31%) e antimicobacterianos (7,69%). Dentre estes os dois subgrupos terapêuticos são mais frequentes foram as penicilinas, antibacterianos β -lactâmico (46,16%) e outros antibacterianos β -lactâmicos (15,38).

O grupo anatômico do sistema nervoso foi representado por 16 medicamentos distribuídos em cinco grupos terapêuticos principais: antiepiléticos (37,5%), analgésicos (31,25%), psicolépticos (18,75%), anestésicos (6,25%) e outros medicamentos do sistema nervoso (6,25%). Dentre estes os subgrupos terapêuticos mais freqüentes encontrados foram os antiepiléticos (37,5%), opióides (18,75%), outros analgésicos (12,5%) e ansiolíticos (12,5%).

Foram identificados 18 medicamentos que atuam no sistema respiratório, concentrados principalmente em 5 grupos terapêuticos: antiasmáticos (38,89%), preparados para uso nasal (27,78%), anti-histamínicos para uso sistêmico (11,11%), preparados contra tosse e resfriado (11,11%) e preparados para uso faríngeo (11,11%). Entre estes os subgrupos terapêuticos mais freqüentes foram descongestionantes e outros preparados nasais para uso tópicos (27,78%), inalantes adrenérgicos (22,22%), preparações faringianas (11,11%) e anti-histamínicos de uso sistêmico (11,11%).

Os medicamentos que atuam no aparelho digestivo e metabolismo foram em número de 17, representando 7 grupos terapêuticos: antiácidos, medicamentos para o tratamento de úlcera péptica (29,41%), agentes antiespasmódicos, anticolinérgicos e propulsivos (17,65%), antidiarréicos, antiinflamatórios e antiinfeciosos intestinais (17,65%), vitaminas (17,65%) antieméticos e antinauseantes (5,88%) e terapêutica biliar e hepática (5,88%), digestivos incluindo enzimas (5,88%). Os três grupos farmacológicos mais freqüentes foram: medicamentos para o tratamento de úlcera péptica (23,53%), propulsivos (11,77%) e outras preparações vitamínicas simples (11,77%).

4.2.2.2 Análise das informações das bulas

Dos 105 MP comercializados no Brasil 20 não são licenciados para uso em pediatria, como pode ser observado na Figura 2 pertencem a diferentes grupos terapêuticos.

Figura 2: Listagem de MP comercializados no Brasil não licenciados para o uso em pediatria

Ácido fólico	Lítio
Ácido ursodexólico	Magaldrate
Alopurinol	Mesalazina
Amilorida	Nifedipina
Betacecol	Ofloxacina
Budesonida	Omeprazol
Candesartano	Petidina
Etoposídeo	Piroxican
Filgastrina	Sulfato de protamina
Fludrocortisona	topiramato

Dos 85 MP comercializados no Brasil e licenciados para crianças, 23 apresentaram seu licenciamento restrito a faixas etárias conforme podemos observar na Figura 3.

Estes medicamentos pertencem a grupos terapêuticos importantes e de larga utilização como os analgésicos e antitérmicos, antiasmáticos, corticóides, antialérgicos que são utilizados no tratamento de doenças respiratórias, no tratamento da dor e febre, nas alergias entre outras. Essas doenças afetam neonatos, lactentes a crianças na idade pré-escolar.

Figura 3: Listagem MP comercializados no Brasil com restrição de idade

Medicamentos	Idade licenciada	Medicamentos	Idade licenciada
Beclometasona	> 5 anos	Ipratrópio	> 14 anos
Dexametasona	> 6 anos	Lamotrigina	> 12 anos
Diazepan	> 6 meses	Loratadina	> 2 anos
Dicolofenaco	>1 ano	Mercptopurina	> 5 anos
Dipirona	> 3 meses ou 5 kilos	Ondansetrona	> 2 anos
Fenoterol + Ipratrópio	> 12 anos	oxibutina	> 5 anos
Fentanila	> 2 anos	Pancreatina	> lactantes
Formoterol spray/cápsula	> 1 ano	Salbutamol	> 2 anos
Gabapentina	> 12 anos	Teofilina	2 anos
Hidroxizina	> 6 kilos	Xilometazolina	> 6 anos
Ibuprofeno	> 12 anos	-	-

Quanto à forma farmacêutica existente, dos 85 MP licenciados para o uso em pediatria no Brasil, 21 só existem na forma farmacêutica sólida oral; 18 existem somente na apresentação injetável, sendo líquido ou pó liofilizado e 26 só estão disponíveis na forma farmacêutica de líquido para uso oral.

4.3 Fase III: Investigação sobre quais os MP na prática clínica habitual dos médicos do HIAS

4.3.1 Local do estudo:

O estudo foi desenvolvido no Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) em Fortaleza – CE, durante o mês de julho e agosto de 2004. O HIAS é um hospital sentinela de referência pediátrica, com 235 leitos, apresenta uma taxa média de ocupação de 111,7% dos leitos, taxa média de permanência de 13,91 dias de internação, tendo apresentado uma média de 6355,35 e 4567,63 atendimentos ambulatoriais e emergenciais ao mês no ano de 2005, respectivamente.

4.3.2 Seleção da amostra

Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo todos médicos que concordaram em participar do estudo.

Critérios de exclusão:

Foram excluídos os médicos que se recusaram a assinar o termo de consentimento.

4.3.3 Metodologia:

A coleta de dados foi realizada nos meses de julho e agosto de 2004 através da aplicação de um questionário aos médicos do Hospital Infantil Albert Sabin que concordaram em participar da pesquisa e assinaram o termo de consentimento (Anexo C). No questionário (Anexo D) foram abordados problemas relativos a carência de medicamentos para em pediatria tais como ausência da forma líquida oral ou injetável e existência de formulações apropriadas para crianças.

4.3.4 Análise de dados:

Foi composta uma lista dos MPs referidos pelos médicos e acrescentados à lista nacional quando ainda não constavam. As frequências de medicamentos foram expressas em percentuais.

4.3.5 Estudo piloto:

O estudo piloto foi realizado no mês de março de 2004, no Hospital Albert Sabin, onde o questionário foi aplicado a 13 médicos (26,53% do total), após assinatura do termo de consentimento.

O estudo foi realizado com os seguintes objetivos:

- Avaliar se o questionário atende ao objetivo proposto;
- Definir se o questionário deverá ser aplicado em todas as clínicas existentes no hospital;

De acordo com os aspectos avaliados houve necessidade de modificar o questionário a fim de obter as informações necessárias para atingir o objetivo proposto e decidiu-se pela aplicação em todas as enfermarias.

4.3.6 Resultados

Do quadro de médicos do hospital (n=49), apenas um recusou-se a preencher o questionário e 33 (68,75%) responderam a todas as questões formuladas.

Foram referidos pelos médicos os nomes de 16 medicamentos supostamente inexistentes no Brasil na forma injetável embora fossem considerados necessários (Tabela 8). Como podemos observar na Tabela 8, os grupos terapêuticos mais frequentes foram: analgésicos (39,58%), diuréticos (18,75%), antimicrobianos de uso sistêmico (16,67%) e antimicobacterianos (10,42%). Dentre estes, os subgrupos terapêuticos mais citados foram: outros analgésicos e antipiréticos (39,58%), agentes poupadores de potássio (12,5%), penicilinas, antibacterianos β -lactâmicos, (12,5%) e medicamentos para o tratamento da tuberculose (10,42%). Os medicamentos mais referidos pelos pediatras foram:

paracetamol (39,58%), espironolactona (12,5%), amoxicilina (12,5%) e captopril (8,33%).

TABELA 8: Medicamentos referidos pelos médicos como não sendo disponíveis na forma farmacêutica injetável mas que eles considerem que seja necessário – HIAS/Fortaleza (CE), julho – agosto/2004.

Código ATC	Medicamento	Freqüência (%) (n=48)
N02BE01	Paracetamol	19 (39,58%)
C03DA01	Espironolactona	6 (12,5%)
J01CA04	Amoxicilina	6 (12,5%)
C09AA04	Captopril	4 (8,33%)
C03AA03	Hidroclorotiazida	3 (6,25%)
C01AA05	Digoxina **	2 (4,17%)
J04AA02	Rifampicina	2 (4,17%)
J04AC01	Isoniazida	2 (4,17%)
N03AF01	Carbamazepina	2 (4,17%)
G04BD04	Oxibutina	1 (2,08%)
J01FA01	Eritromicina	1 (2,08%)
J01FA10	Azitromicina	1 (2,08%)
J04AD01	Protamina **	1 (2,08%)
M01AB05	Diclofenaco **	1 (2,08%)
M01AE01	Ibuprofeno	1 (2,08%)
N05BA06	Lorazepan *	1 (2,08%)

* Protamina e lorazepan não são licenciados para o uso em crianças.

** Diclofenaco, digoxina e protamina são comercializados no Brasil e estão disponíveis no hospital.

Foram referidos pelos médicos 32 medicamentos de uso injetável que, segundo eles, deveriam existir em menores concentrações (Tabela 9)

TABELA 9: Medicamentos na apresentação injetáveis referidos pelos médicos como sendo necessária em menor concentração – HIAS/Fortaleza (CE), julho – agosto/2004.

Código ATC	Medicamento	Freqüência (%) (n=48)
A07AA07	Anfotericina B	8 (16,57%)
J01XA01	Vancomicina	7 (14,58%)
N03AB02	Fenitoina	6 (12,5%)
A02BA02	Ranitidina	5 (10,42%)
N02BB02	Metamizol	5 (10,42%)
N03AA02	Fenobarbital	5 (10,42%)
J01CE01	Penicilina cristalina	4 (8,33%)
J01GB06	Amicacina	4 (8,33%)
A03FA01	Metoclopramida	3 (6,25%)
C03CA01	Furosemida	3 (6,25%)
N05CD08	Midazolan	3 (6,25%)
R03DA05	Aminofilina	3 (6,25%)
R06AD02	Prometazina	3 (6,25%)
C01CA04	Dopamina	2 (4,17%)
C01CA07	Dobutamina	2 (4,17%)
B02BC05	Adrenalina	2 (4,17%)
J01CF04	Oxacilina	2 (4,17%)
J01DA13	Ceftriazona	2 (4,17%)
J01XD01	Metronidazol	2 (4,17%)
N05BA01	Diapexan	2 (4,17%)
A03FA04	Bromoprida	1 (2,08%)
A14AA09	Noradrenalina	1 (2,08%)
B02BA01	Vitamina K	1 (2,08%)
C01AA05	Digoxina	1 (2,08%)
C05AD01	Xilocaína	1 (2,08%)
H02AA02	Hidrocortisona	1 (2,08%)
J01CE09	Penicilina procaina	1 (2,08%)
J01DA02	Cefalotina	1 (2,08%)
J01XB02	Polimixina	1 (2,08%)
N02AA01	Morfina	1 (2,08%)
N03AX09	Lamotrigina	1 (2,08%)
N03AX11	Topiramato	1 (2,08%)

Na Tabela 10 são apresentados os medicamentos referidos como inexistentes na forma líquida para uso oral no mercado brasileiro embora necessários. Como podemos observar os grupos terapêuticos mais freqüentes foram: diuréticos (52,08%), agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina

(41,67%), tratamento de doenças cardíacas (14,58%), corticosteróide para uso sistêmico (14,58%) e antibacterianos de uso sistêmico (10,42%). Dentre estes os sub-grupos terapêuticos mais citados foram: inibidor da enzima de conversão do sistema renina-angiotensina, simples (41,67%), diuréticos de alça ascendentes (29,17%), glicosídeos cardíacos (14,58%), corticosteróide para uso sistêmico, isolados (14,58%), agentes poupadores de potássio (10,42%) e diuréticos de alça descendentes, tiazídicos (10,42%). Os medicamentos mais referidos pelos pediatras foram captopril (41,67%), furosemida (29,17%), digoxina (14,58%), espironolactona (10,42%) e hidroclorotiazida (10,42%).

TABELA 10: Medicamentos citados pelos médicos como não sendo disponíveis na forma farmacêutica líquida embora sejam necessários – HIAS/Fortaleza (CE), julho – agosto/2004.

Código ATC	Medicamento	Freqüência (%) (n=48)
C09AA01	Captopril	20 (41,67%)
C03CA01	Furosemida **	14 (29,17%)
C01AA05	Digoxina **	7 (14,58%)
C03DA01	Espironolactona	5 (10,42%)
C03AA03	Hidroclorotiazida	4 (8,33%)
H02AB07	Prednisona	4 (8,33%)
A02BC01	Omeprazol **	3 (6,25%)
J05AB01	Aciclovir **	3 (6,25%)
A12BA01	Cloreto de potássio **	2 (4,17%)
D01AA08	Griseofulvina	2 (4,17%)
H02AA02	9 α -fluohidrocortisona *	2 (4,17%)
H03AA01	Levotiroxina	2 (4,17%)
J02AB02	Cetoconazol	2 (4,17%)
A05AA02	Ácido ursodexólico *	1 (2,08%)
C07AA05	Propranolol	1 (2,08%)
C10AB01	Clofibrato *	1 (2,08%)
G04AC01	Nitrofurantóina **	1 (2,08%)
H02AB09	Hidrocortisona	1 (2,08%)
J01CE01	Benzilpenicilina **	1 (2,08%)
J01CE09	Penicilina procaína *	1 (2,08%)
J01CF04	Oxacilina	1 (2,08%)
J01DA13	Ceftriazona	1 (2,08%)
J04AC01	Isoniazida	1 (2,08%)
N03AF01	Carbamazepina **	1 (2,08%)
N03AG01	Ácido valpróico **	1 (2,08%)
N03AG04	Vigabatrina	1 (2,08%)
N03AX11	Topiramato	1 (2,08%)
N05BA01	Diazepan	1 (2,08%)
N06AA09	Amitriptilina	1 (2,08%)
P02CF01	ivermectina	1 (2,08%)

* Ácido ursodexólico, clofibrato, 9 α -fluohidrocortisona , penicilina procaína e omeprazol não são licenciados para o uso em crianças.

** Aciclovir, ácido valpróico, benzilpenicilina, carbamazepina, cloreto de potássio, digoxina, furosemida e nitrofurantóina são comercializados na forma injetável no Brasil mas não são disponibilizadas no hospital.

Foram identificados 29 MP_N que não haviam sido descritos na listagem de MP_I conforme a Figura 4.

Estes medicamentos na sua maioria pertencem a grupos terapêuticos importantes como os antibióticos, antifúngicos, antihipertensivos, tratamento de doenças cardíacas entre outros.

Figura 4: Listagem de novos MP_N

Aciclovir	Cetoconazol	Nitrofurantoína
Ácido valpróico	Clofibrato	Noradrenalina
Amicacina	Cloreto de potássio	Penicilina Cristalina
Aminofilina	Digoxina	Penicilina Procaína
Amitriptilina	Eritromicina	Polimixina
Anfotericina B	Griseofulvina	Prednisona
Azitromicina	Hidroclorotiazida	Vancomicina
Bromoprida	Isoniazida	Vigabatrina
Carbamazepina	Levotiroxina	Xilocaína
Cefalotina	Lorazepan	
Ceftrizona	Oxacilina	

4.4 Fase IV: Investigação de como é realizada a adaptação de MP na forma farmacêutica de comprimido para o uso em pediatria nos postos de enfermagem do HIAS

4.4.1 Local do estudo:

O estudo foi desenvolvido nos postos de enfermagem do Hospital Infantil Albert Sabin (HIAS) em Fortaleza – CE, nos meses de dezembro de 2004 e janeiro

de 2005. Entre os locais onde o preparo de medicamentos foi acompanhado estavam os postos de enfermagem da CTI e a UTI.

O HIAS é um hospital de referência pediátrica, faz parte da rede sentinela da ANVISA e oferece internato e residência médica. Tem 235 leitos, com taxa média de ocupação de 111,7% dos leitos, taxa média de permanência de 13,91 dias de internação, tendo apresentado uma média de 6355,35 e 4567,63 atendimentos ambulatoriais e emergenciais ao mês no ano de 2005 respectivamente.

4.4.2 Seleção da amostra

Critérios de inclusão:

Foram incluídos no estudo todas as prescrições de medicamentos na forma farmacêutica de comprimido que referissem a adaptação para doses menores.

Critérios de exclusão:

Prescrições de outros MP ou sem referência a adaptação.

4.4.3 Metodologia:

A coleta de dados foi realizada a partir da identificação e acompanhamento do preparo de prescrições de MP em comprimidos que referissem a adaptação da forma farmacêutica sólida para líquida, de dezembro de 2004 a janeiro de 2005; foram realizadas pelo menos 2 sessões de observação do preparo de cada MP por diferentes auxiliares de enfermagem do hospital. As observações foram realizadas de maneira discreta e silenciosa pelo pesquisador, utilizando um formulário (Anexo E), sendo observados os seguintes aspectos: técnicas de preparo (fracionamento,

trituração, dissolução e solubilização), o tipo de recipiente utilizado para realizar essas operações e o atendimento às boas práticas de manipulação. As variáveis estudadas estão relacionadas às crianças internadas na Instituição e aos medicamentos utilizados para o tratamento.

4.4.4 Análise de dados:

Foram avaliadas as prescrições médicas nas quais havia a prescrição da adaptação do medicamento a ser utilizado, sendo calculada a dosagem prescrita e comparadas às dosagens (intervalos de dose) indicadas na literatura científica.

Foi realizada a análise descritiva dos procedimentos técnicos empregados pelas auxiliares de enfermagem para o preparo dos medicamentos, comparando-se com os procedimentos padronizados (ref.).

4.4.5 Estudo piloto:

Foi realizado no mês de outubro de 2004, no Hospital Infantil Albert Sabin, onde o acompanhamento foi realizado em três enfermarias, nos três turnos, seguindo-se individualmente a preparação de pelo menos um medicamento. O objetivo foi avaliar se o formulário atendia ao objetivo proposto.

Após a análise observou-se a necessidade de adequar o instrumento de trabalho ao objetivo proposto e realizar a pesquisa em todas as enfermarias, em distintos dias da semana e nos diferentes turnos, para evitar a repetição da observação dos mesmos profissionais.

4.4.6 Resultados:

De acordo com a Tabela 11 foram identificadas 89 prescrições contendo medicamentos problemas na forma de comprimidos que necessitavam de adaptação para serem administrados. A maioria das prescrições (n = 61, 68,54%) continha apenas 1 MP enquanto que 26 (29,21%) continham 2 MP e 2 prescrições apresentavam 3MP.

Como pode ser observado dos 119 medicamentos prescritos 41 (34,45%) as doses administradas aos pacientes corresponderam a 3,47 a 1,25% do preconizado, sendo 22,68% inferiores e 39,5% superiores; somente em 37,82% dos casos foi aplicada a dosagem indicada.

Segundo a Figura 5, a presença de MP na prescrição não variou com a idade das crianças.

TABELA 11. Características das prescrições médicas que necessitavam adaptação de comprimidos para o uso pediátrico – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005.

Criança	Medicamento	Dose indicada	Dose prescrita	Avaliação (%)
01	Captopril	5,3 – 21,22 mg/dose	3,125 mg/dose	-41,04
	Espironolactona	7,95 – 15,9 mg/dia	6,25 mg/dia	-21,36
	Furosemida	5,3 – 15,9 mg/dia	10 mg/dia	Ok
02	Captopril	32,5 – 78 mg/dose	6,25 mg/dose	-80,77
	Digoxina	0,078 mg – 0,117 mg/dia	0,125 dose	+6,83
	Espironolactona	19,5 - 39 mg/dia	7,5 mg/dia	-61,54
03	Espironolactona	8,4 – 16,8 mg/dia	25 mg/dia	+48,81
	Furosemida	5,6 – 16,8 mg/dia	7 mg/dia	Ok
04	Espironolactona	9,75 – 19,5 mg/dia	1,88 mg/dia	-80,72
	Furosemida	6,5 – 19,5 mg/dia	3 mg/dia	-53,85
05	Espironolactona	10,5 – 21 mg/dia	7,5 mg/dia	-28,57
	Furosemida	7 – 21 mg/dia	3,5 mg/dia	-50
06	Espironolactona	8,25 – 16,5 mg/dia	2,5 mg/dia	-69,67
	Furosemida	5,5 – 16,5 mg/dia	60 mg/dia	>100
07	Espironolactona	1,85 – 3,69 mg/dia	2,5 mg/dia	Ok
	Hidroclorotiazida	1,23 – 3,69 mg/dia	3,75 mg/dia	+1,63

08	Espironolactona	10,05 – 20,1 mg/dia	37,5 mg/dia	+86,57
	Hidroclorotiazida	6,7 – 20,1 mg/dia	20 mg/dia	Ok
09	Espironolactona	57 – 114 mg/dia	50 mg/dia	-12,28
	Prednisona	38 – 60 mg/dia	60 mg/dia	ok
10	Ácido fólico	18kg – 3 anos	5 mg/dia	>100
	Carbonato de cálcio	Dose máx. 1 g/dia	1 g/dia	Ok
11	Prednisona	10 – 20 mg/dia	40 mg/dia	+100
	Carbamazepina	100 – 200 mg/dia	150 mg/dia	Ok
12	Carbamazepina	158 – 200 mg/dia	200 mg/dia	Ok
	Prometazina	7,9 – 15,8 mg/dose	6,25 mg/dose	-20,89
13	Fenobarbital	84 – 112 mg/dia	50 mg/dia	-40,48
	Carbamazepina	28 – 54 mg/dia	100 mg/dia	+85,19
14	Prometazina	12-24 mg/dose	6,25 mg/dose	-47,92
	Carbamazepina	100-200 mg/dia	300 mg/dia	+50
15	Captopril	12mg/kg/dose	12,5 mg/dose	+4,17
	Nifedipino retard	Dose max. 10mg/dose	10 mg/dose	Ok
16	Carbamazepina	100-200 mg/dia	300 mg/dia	+50
	Prednisona	20 mg/dia	40 mg/dia	+100
17	Prometazina	7,8 – 15,6 mg/dia	18,75 mg/dia	+20,19
	Carbamazepina	15,6 – 31,2 mg/dia	60 mg/dia	+92,31
18	Espironolactona	8,25 – 16,5 mg/dia	25 mg/dia	+51,52
	Furosemida	5,5 – 16,5 mg/dia	7 mg/dia	Ok
19	Espironolactona	9,6 – 19,2 mg/dia	1,88 mg/dia	-80,42
	Furosemida	6,4 – 19,2 mg/dia	3 mg/dia	-53,13
20	Espironolactona	10,5 – 21 mg/dia	7,5 mg/dia	-28,57
	Furosemida	7 – 21 mg/dia	3,5 mg/dia	-50
21	Espironolactona	7,95 – 15,9 mg/dia	2,5 mg/dia	-68,55
	Furosemida	5,3 – 15,9 mg/dia	60 mg/dia	>100
22	Captopril	12 mg/kg/dose	12,5 mg/dose	+4,17
	Nifedipina retard	Dose max. 10mg/dose	10 mg/dose	Ok

23	Digoxina	0,078mg – 0,117 mg/dia	0,125 mg/dia	+6,84
	Espironolactona	19,5 – 39 mg/dia	7,5 mg/dia	-61,54
24	Digoxina	0,068-0,0102mg/dia	0,125mg/dose	>100
	Espironolactona	5,1 – 10,2 mg/dia	6,5 mg/dia	Ok
25	Digoxina	0,0087-0,0131 mg/dose	0,125 mg/dose	>100
	Espironolactona	6,55 – 13,10 mg/dia	12,5 mg/dia	Ok
26	Carbamazepina	100-200 mg/dia	300 mg/dia	+50
	Prednisona	20 mg/dia	40 mg/dia	+100
27	Fenobarbital	81 – 108 mg/dia	50 mg/dia	-38,27
	Carbamazepina	27 – 54 mg/dia	100 mg/dia	>100
28	Captopril	32,5 – 78 mg/dose	6,25 mg/dose	-80,77
	Espironolactona	19,5 – 39 mg/dia	7,5 mg/dia	-61,54
29	Espironolactona	42 – 84 mg/dia	50 mg/dia	Ok
30	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
31	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
32	Ácido fólico	1-2 mg/dia	2,5 mg/dia	25%
33	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
34	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
35	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
36	Ácido fólico	1-2 mg/dia	2,5 mg/dia	25%
37	Ácido fólico	1-2 mg/dia	2,5 mg/dia	25%
38	Ácido fólico	1-2 mg/dia	2,5 mg/dia	25%
39	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
40	Ácido fólico	1-2 mg/dia	5 mg/dia	>100
41	Captopril	2,18 mg/dose	2,5 mg/dose	+14,68
42	Captopril	2,43 mg/dose	2,5 mg/dose	+2,89
43	Captopril	11 mg/dose	12,5 mg/dose	+13,64
44	Captopril	12,95 mg/dose	12,5 mg/dose	-3,47
45	Captopril	14,55 mg/dose	12,5 mg/dose	-14,09

46	Captopril	12 mg/dose	12,5 mg/dose	+4,17
47	Cabamazepina	100-200 mg/dia	300 mg/dia	+50
48	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1g/dia	3g/dia	>100
49	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1g/dia	3g/dia	>100
50	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1g/dia	1,5g/dia	>100
51	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1g/dia	3g/dia	>100
52	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1g/dia	1g/dia	Ok
53	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1 g/dia	1 g/dia	Ok
54	Cabonato de Cálcio	Dose max. 1 g/dia	6 g/dia	>100
55	Digoxina	0,056-0,084 mg/dia	0,0625 mg/dia	Ok
56	Digoxina	0,486-0,073 mg/dia	0,04 mg/dia	-14,69
57	Dexametasona	2,56 – 64 mg/dia	4 mg/dia	Ok
58	Dexametasona	2,4 – 60 mg/dia	2 mg/dia	-16,67
59	Dexametasona	0,496-12,4 mg/dia	2 mg/dia	Ok
60	Dexametasona	2,64 – 66 mg/dia	4 mg/dia	Ok
61	Dexametasona	0,432 – 10,8 mg/dia	4 mg/dia	Ok
62	Prednisona	23,46 mg/dia	50 mg/dia	+8,70
63	Ácido fólinico	2 - 15 mg/dia	7,5 mg/dia	Ok
64	Ácido fólinico	2 - 15 mg/dia	3,75 mg/dia	Ok
65	Ácido fólinico	2 - 15 mg/dia	3,75 mg/dia	Ok
66	Nifedipino	Dose max 10 mg/dose	10 mg/dose	Ok
67	Cetoconazol	50 - 100 mg/dia	100 mg/dia	Ok
68	Cetoconazol	32 - 64 mg/dia	50 mg/dia	Ok
69	Cetoconazol	85,5 – 171 mg/dia	100 mg/dia	Ok
70	Isoniazida	52,2 – 104,4	50 mg/dia	-4,21

		mg/dia		
71	Isoniazida	64 – 128 mg/dia	100 mg/dia	Ok
72	Isoniazida	46 – 92 mg/dia	50mg/dia	Ok
73	Ranitidina	5,4 – 10,8 mg/dia	7,5 mg/dia	Ok
74	Ranitidina	8,36 – 12,72 mg/dia	22,5 mg/dia	+76,89
75	Ácido ursodexólico	67-100,5 mg/dia	150 mg/dia	+49,25
76	Ácido ursodexólico	130-195 mg/dia	150 mg/dia	Ok
77	Alopurinol	150 mg/dia	150 mg/dia	Ok
78	Alopurinol	300 mg/dia	300 mg/dia	Ok
79	Varfarina sódica	Com base exame laboratorial	10 mg/dia	??
80	Varfarina sódica	Com base exame laboratorial	10 mg/dia	??
81	Mercaptopurina	15,25 mg/dia	25 mg/dia	Ok
82	Mercaptopurina	18,30 mg/dia	25 mg/dia	Ok
83	Cloroquina	75 mg/dia	75 mg/dia	Ok
84	Cloroquina	150 mg/dia	150 mg/dia	Ok
85	Vigabatrina	Não há dose estabelecida para abaixo de 3 anos	1cpd/dia	
86	Vigabatrina	Não há dose estabelecida para abaixo de 3 anos	1cpd/dia	
87	Espironolactona	42 - 84 mg/dia	50 mg/dia	Ok
88	Clobazan	Não é indicada	10 mg/dia	
89	Captopril	12,5 mg/dose	12,5 mg/dose	Ok

Figura 5: Distribuição de MP segunda a faixa etária

Nº de medicamentos	Lactantes n=46 (0 a 24 meses)	Crianças n=43 (2 a 10 anos)
1	30 (65,22%)	31 (72,09%)

> 1	16 (34,78%)	12 (27,91%)
-----	-------------	-------------

Na tabela 12 estão listados os 24 MP identificados nas prescrições, dos quais os grupos anatômicos mais freqüentes são: sistema cardiovascular (25%), sistema nervoso (16,67%), trato alimentar e metabolismo (12%) e sangue e órgãos hematopoiéticos (12%) que podem ser observados na Tabela 13.

TABELA 12: Frequência de MP_N em comprimidos cuja adaptação foi prescrita durante o período do estudo – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005.

Código ATC	Medicamento	Número de observações
C03DA01	Espironolactona	18 (15,13%)
B03BB01	Ácido Fólico	10 (10,08%)
C09AA01	Captopril	11 (9,24%)
N03AF01	Carbamazepina **	09 (7,56%)
C03CA01	Furosemida **	09 (7,56%)
A12AA04	Carbonato de cálcio	08 (6,72%)
C01AA05	Digoxina	06 (5,04%)
H02AB02	Dexametasona	05 (4,20%)
H02AB07	Prednisona	05 (4,20%)
B03BB51	Ácido Fólico *	03 (2,52%)
C08CA05	Nifedipino	03 (2,52%)
J02AB02	Cetoconazol	03 (2,52%)
J04AC01	Isoniazida	03 (2,52%)
N03AG04	Vigabatrina	03 (2,52%)
R06AD02	Prometazina **	03 (2,52%)
A02BA02	Ranitidina	02 (1,68%)
A05AA02	Ácido ursodexólico *	02 (1,68%)
N05BA09	Clobazan *	02 (1,68%)
C03AA03	Hidroclorotiazida	02 (1,68%)
M04AA01	Alopurinol	02 (1,68%)
N03AA02	Fenobarbital	02 (1,68%)
B01AA03	Varfarina sódica *	02 (1,68%)
L01BB02	Mercaptopurina	02 (1,68%)
P01BA01	Cloroquina **	02 (1,68%)
TOTAL		119 (100%)

* Ácido fólico, ácido ursodexólico, clobazan são medicamentos não licenciados para crianças no Brasil

** Carbamazepina, cloroquina, furosemida, prometazina e ranitidina são comercializados no Brasil na forma farmacêutica líquida de uso oral pra uso na pediatria.

TABELA 13: Frequência de medicamentos MP_N prescritos, conforme o 1º nível ATC (órgão ou sistema) – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005.

Código ATC	Órgão ou sistema	Número de medicamentos	%
C	Sistema cardiovascular	06	25
N	Sistema nervoso	04	16,67
A	Trato alimentar e metabolismo	03	12
B	Sangue e órgãos hematopoiéticos	03	12
H	Hormônios sistêmicos (excluindo sexuais)	02	8,33
J	Antiinfecciosos de uso sistêmico	02	8,33
L	Antineoplásicos	01	4,17
M	Sistema músculo-esquelético	01	4,17
P	Antiparasitário	01	4,17
R	Sistema respiratório	01	4,17
TOTAL		24	100

De acordo com a Tabela 14, verificamos os grupos terapêuticos de MP mais frequentes utilizados no hospital foram: diuréticos (12,5%), antiepilépticos (12,5%), preparados antianêmicos (8,33%) e corticosteróide para uso sistêmico (8,33%).

TABELA 14: Frequência de medicamentos MP_N prescritos, conforme o 2º nível ATC (grupo terapêutico principal) – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005.

Código ATC	Grupo terapêutico (2º nível classificação ATC)	Número de observações
C03	Diuréticos	03 (12,5%)
N03	Antiepiléticos	03 (12,5%)
B03	Preparados antianêmicos	02 (8,33%)
H02	Corticosteróide para uso sistêmico	02 (8,33%)
A02	Antiácidos, medicamentos para ulcera péptica e flatulência	01 (4,17%)
A05	Tratamento biliar e hepático	01 (4,17%)
A12	Suplementos minerais	01 (4,17%)
B01	Medicamentos antitrombóticos	01 (4,17%)
C01	Terapêutica cardíaca	01 (4,17%)
C08	Bloqueadores dos canais de cálcio	01 (4,17%)
C09	Agentes que atuam sobre o sistema renina angiotensina	01 (4,17%)
J02	Antimicóticos para uso sistêmico	01 (4,17%)
J04	Antimicobacterianos	01 (4,17%)
L01	Agentes antineoplásicos	01 (4,17%)
M04	Preparados antigotosos	01 (4,17%)
N05	Psicolépticos	01 (4,17%)
P01	Antiprotozoários	01 (4,17%)
R06	Anti-histamínico para uso sistêmico	01 (4,17%)
TOTAL		24 (100%)

Os sub-grupos terapêuticos mais frequentes foram antiepiléticos (12,5%), vitamina B₁₂ e ácido fólico (8,33%) e corticosteróide para uso sistêmico simples (8,33%), segundo a Tabela 15.

TABELA 15: Frequência de medicamentos MP_N prescritos, conforme o 3º nível ATC (sub-grupo terapêutico) – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005.

Código ATC	Grupos farmacológicos (3º nível classificação ATC)	Número de medicamentos
C03A	Diuréticos de alça descendente	01 (4,17%)
C03C	Diuréticos de alça ascendente	01 (4,17%)
C03D	Agentes poupadores de potássio	01 (4,17%)
N03A	Antiepiléticos	03 (12,5%)
B03B	Vitamina B ₁₂ e ácido fólico	02 (8,33%)
H02A	Corticosteróide para uso sistêmico simples	02 (8,33%)
A02B	Medicamentos para o tratamento de úlcera péptica	01 (4,17%)
A05A	Tratamento biliar	01 (4,17%)
A12A	Cálcio	01 (4,17%)
B01A	Antitrombóticos	01 (4,17%)
C01A	Glicosídeos cardíacos	01 (4,17%)
C08C	Bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeito principalmente vascular	01 (4,17%)
C09A	Inibidor da enzima de conversão da angiotensina, simples	01 (4,17%)
J02A	Antimicóticos para uso sistêmico	01 (4,17%)
J04A	Medicamentos para o tratamento da tuberculose	01 (4,17%)
L01B	Antimetabólitos	01 (4,17%)

M04A	Preparados antigotosos	01 (4,17%)
N05B	Ansiolíticos	01 (4,17%)
P01B	Antimaláricos	01 (4,17%)
R06A	Anti-histamínico para uso sistêmico	01 (4,17%)
TOTAL		24 (100%)

Na Tabela 16 são apresentados os medicamentos problemas cujo preparo foi acompanhado, as condições de preparo preconizadas na literatura e os procedimentos observados no hospital.

TABELA 16: Medicamentos que necessitaram adaptação, segundo seu preparo e condições preconizadas na literatura para o manejo – HIAS/Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005.

Medicamentos Nº de observações	Condições preconizadas	Procedimentos observado Nº de ocorrências
Espironolactona N=18	<p>Modo de preparo: Pulverizar os comprimidos com qs água até formar uma pasta homogênea. Adicionar veículo em proporções geométricas. Veículo: xarope cereja</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 30 dias Armazenamento: vidro âmbar Estocagem: Refrigeração Obs: Agite antes de usar e proteger da luz Hidrólise – tioésteres (FERREIRA, 2002: SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 01). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 08) 3- Dissolução sem fracionamento e com trituração. (N = 09).</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 17)</p> <p>Armazenamento: Vidro transparente.</p> <p>Estocagem: Refrigeração Geladeira por 24 horas (N = 06).</p>
Ácido Fólico N=12	<p>Modo de preparo: Pulverizar os comprimidos com qs água até formar uma pasta homogênea. Adicionar hidróxido de sódio 0,1N e conservantes Veículo: água destilada</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral Estabilidade: 30 dias Armazenamento: vidro âmbar Estocagem: Refrigeração Obs: 1 Agite antes de usar e proteger da luz 2 Termolábil, principalmente em meio ácido, degradação fotolítica incompatível com a vitamina B₁₂ (FERREIRA, 2002: SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 01). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 06) 3- Dissolução sem fracionamento e com trituração. (N = 05).</p> <p>Veículo utilizado: 1 Água destilada. (N = 05) 2 Solução de complexo B. (N=03) 3 Solução de complexo B + vitamina C. (N=03)</p> <p>Armazenamento: não houve Estocagem: não houve</p>

<p>Captopril</p> <p>N=12</p>	<p>Modo de preparo: Pulverizar os comprimidos com qs água até formar uma pasta fina Adicionar veículo em proporções geométricas Veículo: xarope simples</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 30 dias Armazenamento: vidro âmbar e plástico Estocagem: Refrigeração Obs: 1 Agite antes de usar e proteger da luz 2 Solução aquosa. Em pH7 se desestabiliza. A solução para administração deverá ser imediatamente usada e qualquer resto não deve ser reaproveitado. Veículo: água (BRAZIL, 2002; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 05) 3- Dissolução sem fracionamento e com trituração. (N = 04).</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 09)</p> <p>Armazenamento: Vidro transparente.</p> <p>Estocagem: 1 Geladeira por 24 horas (N=03). 2 Temperatura ambiente.(N=02). 3 Uso imediato de 15 a 45 minutos. (N=06)</p>
<p>Carbamazepina</p> <p>N=09</p>	<p>Modo de preparo: Pulverizar os comprimidos com qs xarope simples até formar uma pasta homogênea. Adicionar veículo. Veículo: xarope</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 90 dias Armazenamento: vidro âmbar ou plástico Estocagem: Refrigeração Obs: 1 Agite antes de usar e proteger da luz 2 Provável hidrólise. (FERREIRA, 2002; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 07)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 07)</p> <p>Armazenamento: Não houve Estocagem: Não houve</p>

Furosemida N=9	<p>Modo de preparo: Triturar o comprimido com qs xarope simples até formar uma pasta homogênea. Adicionar veículo e conservantes (nippim, nipazol e ácido cítrico)</p> <p>Veículo: água destilada</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 106 dias</p> <p>Armazenamento: vidro âmbar.</p> <p>Estocagem: Temperatura ambiente</p> <p>Obs: 1 Agite antes de usar e proteger da luz 2 Provável hidrólise e degradação fotolítica. (FERREIRA, 2002; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 07). Dissolução sem fracionamento e com trituração (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado:</p> <p>Água Destilada N = 09</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
Carbono de Cálcio N=08	<p>Modo de preparo: Em solução aquosa sofre decomposição gradual em cloreto de cálcio e carbonato de sódio. (SWINYARD, 1987)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 01). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 05) Dissolução sem fracionamento e com trituração (N = 02) Veículo utilizado: água destilada. (N = 07)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
Digoxina N=06	<p>Não há dados na literatura sobre o preparo. Obs: sofre hidrólise (HARVEY: WHITHROW, 1987)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 04) Veículo utilizado: água destilada. (N = 04)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>

Dexametasona N=05	<p>Modo de preparo: Pulverizar os comprimidos com qs glicerina até formar uma pasta homogênea. E veídulo.</p> <p>Veículo: água destilada</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 07 dias</p> <p>Armazenamento: vidro âmbar</p> <p>Estocagem: Refrigeração</p> <p>Obs: Sofre oxidação.</p> <p>(FERREIRA, 2002; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 03)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 03)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
Prednisona N=05	<p>Modo de preparo: Pulverizar o comprimido. Adicionar benzoato de sódio até formar uma pasta homogênea. Adicionar veículo.</p> <p>Veículo: xarope simples.</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 12 semanas</p> <p>Armazenamento: vidro âmbar</p> <p>Estocagem: temperatura ambiente</p> <p>Obs: Não sofre oxidação</p> <p>(BRASIL, 2002; FERREIRA, 2002)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento comprimido e administrado. (N = 05).</p> <p>Veículo utilizado: Leite.(N = 05)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>

Ácido fólnico N=03	<p>Modo de preparo: Retirar o volume de ácido fólnico de uma solução injetável utilizando uma seringa descartável estéril. Transferir o conteúdo da seringa para um cálice graduado. Adicionar água destilada até aproximar-se do volume total a ser preparado, misturando após cada adição. Ajustar para pH 9 com solução de hidróxido de sódio 0,1N. Adicionar água destilada até completar o volume final.</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 01) Veículo utilizado: água destilada. (N = 01) Armazenamento: Não houve Estocagem: Não houve</p>
(SOUZA, 2003)		
Nifedipino N=03	<p>Modo de preparo: Pulverizar o comprimido com qs de veículo até formar uma pasta homogênea. Adicionar veículo.</p> <p>Veículo: hidroxipropilmetilcelulose 1%</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 28 dias Armazenamento: seringa dosadora. Estocagem: Refrigeração ou temperatura ambiente Obs: Fotodegradação. As preparações de forma extemporânea devem ser realizadas no escuro ou com luz de comprimento de onda superior a 420 nm e mantidas protegidas da luz. (BRASIL, 2002; FERREIRA, 2002; DEF, 2003/04; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 01). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02) Veículo utilizado: água destilada. (N = 02) Armazenamento: Não houve Estocagem: Não houve.</p>

Cetoconazol N=3	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de veículo e misturar para formar uma pasta. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: xarope de cereja</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 60 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar e plástico</p> <p>Estocagem: Refrigeração ou temperatura ambiente.</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 01). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 0)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
(SOUZA, 2003)		
Isoniazida N=03	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de água e misturar para formar uma pasta. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: sorbitol</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 21 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar e plástico</p> <p>Estocagem: Refrigeração</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 01). 2- Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
(SOUZA, 2003)		
Prometazina N=03	<p>Não há dados na literatura sobre o preparo. Sofre oxidação lenta na presença de água e exposição ao ar.</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 03). Veículo utilizado: água destilada. (N = 03)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
(SWINYARD, 1987)		

<p>Ranitidina</p> <p>N=02</p>	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de água e misturar para formar uma pasta. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: xarope simples</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 07 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar.</p> <p>Estocagem: Ambiente.</p> <p>(SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: Dissolução sem fracionamento sem trituração e solubilização. (N = 03)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 03)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
<p>Ácido ursodexólico</p> <p>N=02</p>	<p>Não há dados na literatura para preparação a partir dos comprimidos. Não é licenciado para crianças no Brasil.</p> <p>(DEF, 2003/2004)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02).</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
<p>Hidroclorotiazida</p> <p>N=02</p>	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de veículo para formar uma pasta. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: hidroxipropilmetilcelulose 2% (pH 3,0 ajustado com ácido cítrico)</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 10 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar.</p> <p>Estocagem: Temperatura ambiente.</p> <p>Obs: Provável hidrólise.</p> <p>(BRASIL, 2002; FERREIRA, 2002)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve.</p>

<p>Alopurinol N=02</p>	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de veículo para formar uma pasta. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: xarope simples</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 14 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar e plástico.</p> <p>Estocagem: Refrigeração</p> <p>Obs: Provável hidrólise. Não é licenciado para crianças no Brasil (FERREIRA, 2002; DEF 2003/04; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve.</p>
<p>Fenobarbital N=02</p>	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de propilenoglicol para formar uma pasta fina. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: xarope simples</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 14 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar e plástico.</p> <p>Estocagem: Temperatura ambiente.</p> <p>Obs: Provável hidrólise. (FERREIRA, 2002; SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve.</p>
<p>Varfarina sódica N=02</p>	<p>Não há dados na literatura consultada sobre o preparo a partir de comprimidos</p> <p>Não é licenciado para crianças no Brasil. (SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: 1- Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>

Mercaptopurina	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de veículo para formar uma pasta fina. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: xarope simples</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 14 dias</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar e plástico.</p> <p>Estocagem: Temperatura ambiente.</p> <p>(SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve.</p>
N=02		
Cloroquina	<p>Modo de preparo: Triturar os comprimidos até obter pó fino. Adicionar qs de água destilada para formar uma pasta fina. Completar com veículo.</p> <p>Veículo: xarope flavorizado</p> <p>Forma farmacêutica: suspensão oral</p> <p>Estabilidade: 4 semanas</p> <p>Armazenamento: Frasco de vidro âmbar.</p> <p>Estocagem: Refrigeração (4°C) ou temperatura controlada (até 29°C)</p> <p>(BRASIL, 2002)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento seguido de trituração e solubilização. (N = 02)</p> <p>Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve.</p>
N=02		
Clobazan	<p>Não há dados na literatura consultada sobre o preparo a partir de comprimidos</p> <p>Não é licenciado para crianças no Brasil.</p> <p>(SOUZA, 2003)</p>	<p>Modo de preparo: Fracionamento comprimido e administrado. (N = 02). Veículo utilizado: água destilada. (N = 02)</p> <p>Armazenamento: Não houve</p> <p>Estocagem: Não houve</p>
N=02		

Quanto ao seguimento do preparo dos medicamentos problemas: o local onde é realizado o preparo dos medicamentos no hospital é aberto, com uma pia utilizada para lavagem de mãos e utensílios, sem restrição quanto às pessoas que ali circulam, contrariando os requisitos mínimos exigidos nas boas práticas de manipulação; a geladeira existente não é de uso exclusivo para a guarda de medicamentos; o preparo dos medicamentos é realizado em cima de uma bancada de uso comum, por profissionais não habilitados e sem a utilização de equipamentos de proteção individual (máscara, gorro, bata e luvas) que devem ser de uso exclusivo para a área de manipulação.

Os problemas observados durante o fracionamento foram utilização de mãos e luvas; mãos e unhas e mãos e lâmina (Figura 6). Os recipientes empregados durante a trituração foram: copo descartável, copo medida, embalagem plástica da seringa e pilão de ferro (Figura 7). Os instrumentos utilizados na trituração de medicamentos foram: cabo de colher, seringa plástica, êmbolo da seringa e pistilo de ferro (Figura 8).

Figura 6: Procedimentos utilizados durante o preparo dos MP sólidos em posto de enfermagem de hospital de ensino.

Procedimento	N (%)
Mãos e luvas	12 (13,95%)
Mãos e unhas	60 (69,77%)
Mãos e lâminas	14 (16,28%)
TOTAL	86

Figura 7: Recipientes utilizados na trituração de medicamentos.

Tipo de utensílio	N (%)
Copo descartável	30 (32,97%)
Copo medida	21 (23,07%)
Embalagem plástica da seringa	09 (9,89%)
Pilão de ferro	31 (34,07%)
TOTAL	91 (100%)

]Figura 8: Utensílios utilizados na trituração de medicamentos.

Procedimento	N (%)
Cabo da colher	19 (20,88%)
Seringa plástica	20 (21,99%)
Embolo da seringa	21 (23,06%)
Pistilo de ferro	31 (34,07%)
TOTAL	91 (100%)

5 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto recebeu parecer favorável da comissão de ética do Hospital Albert Sabin – HIAS, onde foram respeitados todos os direitos dos médicos ao anonimato e à autonomia (**ANEXO F**).

6 DISCUSSÃO

6.1 Identificação dos medicamentos problema internacionais (MP_I)

No presente trabalho procurou-se inicialmente identificar com base na literatura internacional os medicamentos cuja formulação ou forma farmacêutica representam um problema na clínica pediátrica (MP_I) e se esses medicamentos estão presentes no mercado farmacêutico brasileiro (MP_N). É possível que essa identificação não tenha abrangido todos os MP existentes já que se consultou fontes indiretas, porém certamente os problemas mais relevantes e mais freqüentes foram detectados.

A pesquisa da literatura envolveu a utilização de dados computadorizados do MEDLINE, LILACS e SCIELO no período de janeiro de 1993 a julho de 2004. As bases de dados consultadas incorporam um grande número de publicações e as palavras-chaves empregadas nos pareCIAM suficientemente abrangentes para garantir uma boa sensibilidade ao método de revisão. Porém identificou-se posteriormente um artigo que não continha nenhuma destas palavras chaves: “drug utilization children”, “drug children”, “paediatric prescribing”, “preparação de medicamentos”, “off label children”, “drug preparation” , “medicamentos sem prescrição”, “métodos de preparação do medicamento” apesar dos autores descreverem o assunto optaram pelas palavras chaves: enfermagem pediátrica, infusões e criança. Feita a análise dos trabalhos sobre medicamentos de uso pediátrico **não licenciados** (*unlicensed*) ou **não padronizados** (*off-label*), selecionou-se exclusivamente aqueles que especificavam os nomes dos produtos envolvidos, ou seja, não incluímos artigos de comentário, artigos conceituais ou de revisão bibliográfica que não citassem os nomes dos medicamentos. Uma das dificuldades encontradas foi que muitos estudos citam somente os medicamentos mais freqüentes e vários não separam as categorias “*off-label*” (não padronizado) e “*unlicensed*” (não licenciado).

Os trabalhos analisados foram realizados em diversos países, em contextos diferenciados (hospitalar, ambulatorial, comunitário) e envolvem amostras de tamanhos variados (Tabela 01). Esses fatores, juntamente com as diferenças na disponibilidade de medicamentos e nos hábitos de prescrição médica de cada país, poderiam explicar a variabilidade do número de medicamentos **não licenciados** e **não padronizados** identificados entre os estudos.

Como observa-se no Anexo A e na Tabela 03, a listagem de medicamentos **não licenciados** ou **não padronizados** para uso em crianças envolve grupos terapêuticos importantes e de emprego freqüente, tais como os antibacterianos, analgésicos e antiasmáticos.

O grupo terapêutico mais prescrito (2º nível ATC) foi o dos antibacterianos de uso sistêmico (J01), que são amplamente utilizados em infecções e como profiláticos de cirurgias. Os principais perigos do uso inadequado desse grupo terapêutico são a probabilidade do aumento de reações alérgicas e o favorecimento da seleção de microorganismos resistentes.

Nesse grupo, a amoxicilina, foi o antibiótico mais freqüente, sendo o seu uso não padronizado quanto à dosagem e à indicação. Como foi referida na introdução, a alcalinidade gástrica característica de prematuros favorece a absorção das penicilinas, sendo necessário ajustar as doses para evitar efeitos tóxicos tais como distúrbios gastrintestinais e enterite. (PEZZANI VALENZUELA, 1993; SOLDIN; SOLDIN, 2002;).

O segundo grupo terapêutico mais prescrito foi o dos analgésicos (N02), o qual é largamente utilizado em crianças no tratamento da dor (aguda e crônica) e da febre. Dentre estes, o paracetamol foi o mais freqüente e o risco do seu uso **não padronizado** está associado à dosagem inadequada, o que pode levar a danos hepático e renal em superdosagem, com eventual morte por insuficiência hepática fulminante (BRASIL, 2002). A morfina também foi muito referida como analgésico utilizado sem doses padronizadas no tratamento da dor severa. Entre as causas do

uso inadequado desse medicamento está a carência de informação sobre dosagem, principalmente para crianças obesas, e também o não licenciamento de apresentações injetáveis de uso pediátrico. Erros podem levar a efeitos tóxicos graves e até mesmo fatais associados à depressão respiratória. (TURNER et al., 1998; CONROY et al., 2000)

O terceiro grupo terapêutico de medicamentos **não licenciados** e/ou **não padronizados** mais prescrito foi o dos antiasmáticos (R03), sendo o salbutamol o medicamento mais citado. O uso da forma líquida oral não se encontra licenciado para crianças abaixo de 1 ano, além disso, o aerossol de salbutamol não tem dose estabelecida para crianças até 4 anos de idade e a forma intravenosa não tem dose estabelecida para crianças. (TURNER et al., 1998)

6.2 Identificação dos medicamentos problema nacional (MP_N)

Como se pode observar no Anexo B e na tabela 6 e Figura 4. A lista de medicamentos problema presentes no mercado farmacêutico nacional (MP_N) é muito semelhante à lista de MP_I com exceção de 20 produtos não identificados no mercado brasileiro e de 29 produtos adicionais referidos pelos pediatras entrevistados. Entre os medicamentos não comercializados no Brasil pode se verificar o uso de produtos constituídos por plantas medicinais (extrato de *Echinacea purpurea*, extrato Herbal, formulação mucolítica Herbal, formulação com cânfora e *Crataegus*) e produtos que em nosso país só existem na forma associada (cafeína, diidroergotamina e frameticina).

O grupo terapêutico mais freqüente dentre os MP_I foi o dos medicamentos que atuam no sistema nervoso central, incluindo hidrato de cloral, levatiracetam, noscapina e sultiame. Conforme Klein (1992) o hidrato de cloral pode ser utilizado de forma segura e eficaz para crianças como sedativo, sendo comercializado nos Estados Unidos da América na forma de xarope. No Brasil não existe o xarope e o

medicamento é utilizado em hospitais sendo seu preparo realizado em farmácias com manipulação a partir da matéria prima. Estudo realizado por Salmon et al. (1995) sugerem que o hidrato de cloral é carcinogênico e genotóxico, além disso o uso contínuo de doses elevadas ou as sobredoses podem ocasionar vasodilatação periférica, depressão respiratória, hipotensão, arritmias, coma e morte.

Na figura 2, estão listados os medicamentos que são utilizados em crianças apesar de não serem licenciados para uso pediátrico e observa-se a variedade de grupos terapêuticos importantes e o uso hospitalar de alguns como por exemplo o ácido folínico, ácido ursodexólico, alopurinol e nifedipina.

Pode-se observar na figura 3 que, dentre os 83 medicamentos utilizados para crianças, 23 têm restrições de faixa etária, sendo 73% somente para criança acima de 2 anos de idade, dos quais 63% somente acima de 5 anos.

Quanto à natureza do problema relativo à forma farmacêutica, pode-se verificar no Anexo B que no mercado nacional alguns medicamentos não existem na forma líquida para uso oral, sendo praticada a adaptação a partir da forma injetável. Para uso em prematuros e neonatos é necessário efetuar diluições, como, por exemplo, no caso do dantroleno e hidrocortisona (Souza, 2003). Outros produtos existem apenas na forma farmacêutica sólida, como, por exemplo, o captopril, espirolactona e propranolol. Esses medicamentos são muito importantes no tratamento da hipertensão arterial e de doenças renais, sendo de uso crônico e preparados em formulações extemporâneas para utilização em crianças de idade menor.

Medicamentos imprescindíveis como digoxina, furosemida, aciclovir só estão disponíveis no hospital na forma de comprimido, sendo o médico obrigado a prescrever as adaptações dos produtos disponíveis.

6.3 Investigação sobre os MP utilizados na prática clínica habitual dos médicos do HIAS

A receptividade dos médicos da instituição à investigação foi muito elevada, apenas um profissional recusou-se a preencher o formulário por sentir-se avaliado, conforme declarou. O reconhecimento da relevância do problema e da necessidade de intervenções foi manifesto por vários dos entrevistados, revelando o grau de preocupação e a insegurança dos mesmos frente às limitações em que sua prática clínica se desenvolve no que tange ao uso de medicamentos. Observou-se, em vários casos, que os médicos não estão bem informados acerca do quadro de medicamentos disponibilizados na instituição, como também não estão atualizados sobre produtos pediátricos comercializados no Brasil. Também foi freqüente a manifestação de dúvidas sobre os aspectos básicos e fundamentais relativos a composição de medicamentos, compatibilidade entre ativos e veículos, estabilidade das preparações e cálculos de doses.

Os problemas mais ressaltados pelos médicos no que tange aos MP foram: carência de formulação orais, falta de formulações adequadas para o uso pediátrico e a carência de informações sobre medicamentos de uso pediátrico.

Como se pode observar na Tabela 8 referente à enquete com os pediatras, o paracetamol foi o medicamento mais citado como não disponível no Brasil na forma injetável, embora necessário, sendo o único representante do grupo dos analgésicos. Provavelmente isso explica o fato da dipirona ser o medicamento mais prescrito no hospital, principalmente na forma injetável. (GONDIN; COELHO, 1998; SANTOS; COELHO, 2002).

No HIAS a dipirona é disponibilizada nos postos de enfermagem e é fármaco de escolha para o tratamento da febre apesar de ser considerada de uso inadequado em muitos países pelo risco da toxicidade medular.

O segundo grupo terapêutico mais citado foi diuréticos, envolvendo os medicamentos espironolactona e hidroclorotiazida, que são frequentemente utilizados na hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal crônica. Estes medicamentos são de uso não padronizado, pois se apresentam na forma de comprimidos sendo necessário fazer adaptações para administrar a crianças com menor faixa etária.

Dos 16 medicamentos apresentados na tabela 08, referente à necessidade de medicamentos de uso injetável, 02 não são licenciados no Brasil para o uso em crianças (protamina e lorazepan) e 02 já são comercializados na forma injetável em nosso país (diclofenaco, digoxina) e são disponibilizados no hospital em que foi realizada a pesquisa, o que mostra que os médicos não estavam bem informados. A protamina já existe no mercado farmacêutico brasileiro, mas não é disponibilizada no hospital onde foi realizada a pesquisa. Entre os medicamentos citados pelos médicos 07 não estavam incluídos na lista de MP_N (azitromicina, carbamazepina, digoxina, hidroclorotiazida, eritromicina, isoniazida, lorazepan). Isso sugere diferenças entre a oferta de medicamentos no Brasil e nos mercados incluídos na revisão ou hábitos de prescrição distintos. É possível também que algum desses medicamentos não tivessem sido identificados na lista internacional por limitações da pesquisa, como já referido no início desta discussão.v

Verificou-se que a diluição e preparo dos medicamentos referidos como carentes em menor concentração encontravam-se descritas em fontes bibliográficas disponíveis e de fácil acesso no próprio hospital, inclusive em algumas bulas.

Na figura 7, são listados os produtos que são necessários na forma líquida e observa-se que 26,67% dos medicamentos citados já existem no Brasil na forma farmacêutica líquida de uso oral (furosemida, digoxina, aciclovir, cloreto de potássio, nitrofurantoína, benzilpenicilina, carbamazepina e ácido valpróico), mas apenas 02 deles (cloreto de potássio e nitrofurantoína) são disponibilizados na instituição da pesquisa. Mais uma vez notou-se que os médicos não estavam suficientemente informados sobre o elenco de medicamentos disponíveis na instituição.

Os medicamentos mais citados pelos médicos como necessários na forma líquida para uso oral fazem parte do grupo dos anti-hipertensivos, dentre estes, aqueles que atuam sobre o sistema renina angiotensina. Estes são medicamentos amplamente prescritos e sem alternativas terapêuticas, onde o médico se vê obrigado a prescrevê-los, pois a não utilização significa privar o paciente pediátrico de um benefício terapêutico, mesmo o expondo a riscos desconhecidos.

6.4 Seguimento da prescrição e adaptação de MP na forma farmacêutica de comprimido para a forma líquida no HIAS

Como referido anteriormente, a identificação e coleta de dados das prescrições de MP que envolviam adaptação de comprimidos para a forma líquida foram realizadas na farmácia do hospital diariamente, antes que estas fossem dispensadas. Conforme a prática normal do serviço, os medicamentos foram dispensados em comprimidos e levados às enfermarias onde o preparo foi realizado pelas auxiliares de enfermagem.

O trabalho do pesquisador contou com o apoio do serviço de farmácia do hospital o qual facilitou o acesso às prescrições. No que se refere à observação do processo de preparo dos medicamentos, as dificuldades iniciais foram vencidas pela persistência da pesquisadora e pela neutralidade da sua postura para que a sua presença não alterasse as práticas observadas. Notou-se o completo despreparo e falta de informação das auxiliares de enfermagem sobre os procedimentos que estavam realizando e a sua importância. Quanto às enfermeiras que foram contatadas nas enfermarias onde a observação seria realizada, todas enfatizavam a sua total desvinculação de responsabilidade relativa ao preparo e administração de medicamentos.

A maior parte das prescrições médicas apresentava apenas 1MP, e não houve correlação com a faixa etária. Em todas as prescrições o médico prescreveu diretamente a partição dos comprimidos e a forma de preparo; e na maioria das vezes utilizando o nome comercial do medicamento.

O cálculo das doses finais prescritas revelou que apenas 34% estavam conforme o preconizado, atingindo-se sobredoses da ordem de 1,47 a 1125 % e subdoses de -3,47 a - 80,77%. Tais resultados são extremamente preocupantes e inaceitáveis do ponto de vista da prática clínica, bem como da ética em saúde. Como hospital de referência, o HIAS recebe pacientes com quadros clínicos complicados e em situações graves, isso por si só já exigiria um uso extremamente criterioso de medicamentos.

Observou-se que das 6 prescrições contendo adaptação da digoxina 4 apresentaram doses acima da dose preconizada, onde o excesso variou de 6,83 a 1125,49%. Não se soube da ocorrência de casos de intoxicação aguda por digoxina no período, porém os riscos são muito elevados visto que as crianças são mais susceptíveis do que os adultos a apresentarem arritmias cardíacas como sinal de dose excessiva de digitálicos. Foram observadas doses de 0,125mg/Kg enquanto que a DL50 da digoxina em adultos é da ordem de 180-300mg/kg (BRASIL, 2002).

Outro medicamento cuja superdosagem observada foi preocupante é a carbamazepina. De 9 prescrições contendo adaptação 7 apresentaram dose superior à indicada variando de 50 – 92,31% a mais. Sabe-se que o emprego de doses elevadas de carbamazepina agudamente pode causar depressão do sistema nervoso central e sistema respiratório; disartria, ataxia, hipo-reflexia inicial e tardia; convulsões, distúrbios psicomotores, mioclonia, hipotermia, taquicardia, retenção da urina entre outros. (BRASIL,2005).

O captopril foi prescrito em 12 vezes das quais 5 apresentaram superdosagem de 2,89 – 14,68 % e 6 subdosagens variando de -3,47 a -80,77 %; esse medicamento deve ser administrado com cautela a pacientes com disfunção renal e a sua segurança e eficácia em crianças ainda não foram estabelecidas. Doses elevadas podem levar a hipotensão severa.

A espironolactona foi prescrita (n=18) na maioria das vezes (n=12) com dosagem inferior a preconizada -21,06 a -80,72 %; Em quatro prescrições com dosagens corretas e em duas com dosagens superiores em 48,81 a 80,57% à existente na literatura. Os riscos da falta de efetividade são elevados, bem como de intoxicação aguda podendo levar a vomito, náusea, desequilíbrio eletrolítico.

Em 94 casos os veículos referidos nas prescrições eram totalmente inadequados para os medicamentos. De acordo com a legislação, o médico deveria prescrever a dosagem do medicamento e não a adaptação, além disso a escolha do solvente caberia ao farmacêutico, o qual deveria executar ou supervisionar o preparo do medicamento. Conforme o Ministério da Saúde, o preparo deve ser realizado na farmácia do hospital em área preparada para a manipulação, por profissional farmacêutico ou com a sua supervisão, com equipamentos e instrumentos que garantam sua qualidade. As não conformidades observadas ocorrem apesar da existência de manuais técnicos do Ministério de Saúde que orientam as boas práticas de manipulação. Conforme exposto nas figuras 8 a 10, verificou-se que os procedimentos, instrumentos e utensílios utilizados para fracionar os medicamentos não garantem a dosagem prescrita havendo subdosagens e sobredosagens. O risco de intoxicação e de ineficácia terapêutica, além do risco de contaminação microbiana e de contaminação cruzada entre os medicamentos preparados comprometem seriamente a qualidade da atenção prestada a esses pacientes.

Entre os medicamentos problemas identificados e adaptados no hospital 37,5% já existem no Brasil na forma farmacêutica de líquido para uso oral em crianças (furosemida, carbamazepina, ácido fólico, digoxina, dexametasona, digoxina, prometazina, ranitidina, fenobarbital), no entanto não estavam disponíveis

no HIAS. Tal fato é inaceitável do ponto de vista ético visto que expõe os pacientes a riscos perfeitamente evitáveis.

No caso da espironolactona, indicada como adjuvante no controle de estados edematosos, como insuficiência cardíaca congestiva, cirrose, ascite e síndrome nefrótica, existe em outros países a forma de suspensão oral. Talvez seja possível sugerir aos laboratórios, através da Anvisa, a produção da forma líquida no Brasil. No hospital em estudo, a espironolactona é preparada pela partição do comprimido, seguida da solubilização em água. Contrariando a preparação indicada pela Anvisa que é a pulverização dos comprimidos a um fino pó com o auxílio de gral e pistilo, sendo que uma pequena quantidade de água purificada ou glicerina pode ser usada para ajudar na trituração, formando uma pasta consistente. Xarope de cereja deve ser, então, adicionado até atingir a concentração adequada e homogeneizar a mistura em seguida. A suspensão deve ser agitada antes do uso. Estocada a 5 ou 30°C em vidro âmbar apresenta estabilidade por 4 semanas.(Brasil, 2002). O uso da água pode provocar hidrólise da espironolactona a tioésteres, bem como seu armazenamento utilizando este veículo altera gradativamente sua eficácia e qualidade.

O captopril, indicado no tratamento de hipertensão arterial sistêmica, na urgência hipertensiva, na insuficiência cardíaca, na nefropatia diabética e no tratamento de esclerodermia renal, foi o medicamento mais freqüentemente adaptado, dentre os observados. No hospital, é preparado por partição do comprimido e solubilização em água, sendo mantido na maioria das vezes a temperatura ambiente por 24 horas. Conforme estabelecido pela Anvisa, após a preparação, a solução aquosa deverá ser usada imediatamente e qualquer resto de medicamento não deve ser reaproveitado. O captopril perde sua eficácia terapêutica quando é preparado e armazenado da maneira que esta sendo feita na instituição.

O carbonato de cálcio é utilizado no tratamento e prevenção da deficiência de cálcio e no tratamento de hiperfosfatemia. Em outros países já existe na forma

líquida. Segundo Swinyard (1987) seu preparo pode ser realizado em solução aquosa.

A prednisona é amplamente utilizada no tratamento de reposição em insuficiência adrenocortical secundária e hiperplasia adrenal congênita, processos inflamatórios agudos, doenças auto munes, afecções dermatológicas, renais respiratória entre outras. Em alguns países já é comercializada a forma farmacêutica líquida par uso oral. No hospital é preparada pela partição do comprimido, seguida da solubilização em leite. De acordo com Souza (2003) deve ser realizada a pulverização dos comprimidos a um fino pó com o auxílio de gral e pistilo, uma pequena quantidade de água purificada para ajudar na trituração, formando uma pasta homogênea. Xarope simples deve ser, então, adicionado em proporções geométricas até atingir o volume próximo ao total a ser preparado, adicionar a essência de “tutti-fruti”. Transferir a mistura para um cálice graduado. Adicionar o veículo suficiente para completar o qs., a suspensão deve ser agitada antes do uso. Estocada sobre refrigeração em vidro âmbar apresenta estabilidade por 60 dias. De acordo com Reynolds o pH da solução deve ficar em torno de 2,6 a 4,0. Ao utilizar o leite que possui um pH próximo a neutralidade (pH em torno 6,8) este desestabiliza a solução afetando gradativamente sua eficácia.

A nifedipina é utilizada para o tratamento nas urgências hipertensivas, na cardiopatia hipertrófica e na Síndrome de Raynaud. No hospital é realizado o preparo utilizando-se a partição do comprimido, seguida da solubilização em água na presença de luz, e armazenadas em recipiente aberto até a administração à criança. Contrariando o disposto na literatura que orienta que as soluções são muito sensíveis à luz, devendo ser preparadas de forma extemporânea no escuro ou com luz de comprimento de onda superior a 420 nm e mantidas posteriormente protegidas da luz. Os comprimidos de liberação prolongada devem ser estocados em recipientes firmes e em temperaturas menores que 30°C. Da maneira como está sendo realizado o preparo a nifedipina sofre fotodegradação perdendo sua eficácia.

O cetoconazol é utilizado para o tratamento de infecções sistêmicas causadas por fungos. Seu preparo no hospital é realizado pela partição inadequada, seguida de solubilização em água. De acordo com Souza (2003) deve ser realizada a pulverização dos comprimidos a um fino pó com o auxílio de gral e pistilo, e adição de uma pequena quantidade de xarope simples até formar pasta fina. Adicionar em proporções geométricas até atingir o volume próximo ao total, transferir a mistura para um cálice graduado e adicionar o veículo suficiente para completar o qs.. A suspensão deve ser agitada antes do uso. Estocada sobre refrigeração ou a temperatura ambiente em vidro âmbar ou plástico. Da maneira como é preparada na instituição a característica do medicamento é alterada gradativamente através da oxidação.

A isoniazida é um tuberculostático preparado no hospital a partir do fracionamento dos comprimidos e dissolvido em água. Segundo Souza a preparação extemporânea pode ser preparada pela trituração dos comprimidos utilizando gral e pistilo para obter pó fino. Adicionar qs de água até obter pó fino. Adicionar sorbitol em proporções geométricas até obter o volume desejado, , transferir a mistura para um cálice graduado e adicionar sorbitol o suficiente para completar o qs. Não pode ser preparada utilizando xarope simples ou soluções a base de acuçares. A suspensão deve ser agitada antes de usar e protegida da luz. Estabilidade de 21 dias em frasco de vidro âmbar ou plástico. A isoniazida pode sofrer hidrólise

Comentário geral

Embora este estudo tenha sido realizado em uma única instituição hospitalar do SUS, dado tratar-se de um hospital de referência em pediatria, a realidade observada reflete provavelmente o que se passa na maioria dos hospitais brasileiros, sejam públicos ou privados. Conforme foi citado na introdução, apenas 7,2% das farmácias hospitalares brasileiras realizam fracionamento de medicamentos e somente 43% destas atendem aos ítems imprescindíveis exigidos pela legislação. No relatório Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil se afirma que as atividades de

farmacotécnica não podem ser consideradas essenciais na farmácia hospitalar (OSORIO DE CASTRO; CASTILHO,2004). O presente estudo permitem afirmar que a ocorrência do fracionamento de medicamentos fora das farmácias, por pessoal não qualificado e sem a supervisão do farmacêutico é a prática corrente em hospitais brasileiros e com resultados inaceitáveis. Os riscos são maiores ainda em instituições onde ocorre o atendimento a crianças, como foi verificado.

De acordo com alguns autores, a prescrição de medicamentos **não licenciados** e de uso **não padronizado** é condicionada por fatores tais como: ausência de produtos licenciados para esse grupo etário, carência de apresentações farmacológicas mais flexíveis e prevalência elevada de medicamentos comercializados sem indicação da dose para crianças. (CHALUMEAU et al., 2000; McINTYRE et al., 2000; DICK et al., 2003; t'JONG et al., 2003). Conroy e Peden (2001) também comentam que a ausência de formulações pediátricas para crianças leva a cálculos complexos para a utilização da dosagem adequada, à diluição de medicamentos injetáveis, ao preparo de formulações extemporâneas líquidas a partir de comprimidos e ao fracionamento de supositórios.

Na realidade observada em nosso país, vislumbrada no presente trabalho, o problema é agravado por deficiências estruturais e técnicas que levam a riscos importantes. Os prejuízos são de várias ordens, incluindo danos à saúde e ao bem estar dos pacientes, perdas financeiras associadas ao desperdício de medicamentos e frustração dos objetivos clínicos dos profissionais.

Todavia, é possível minimizar alguns aspectos críticos através de: políticas oficiais de cobrança e estímulo aos laboratórios farmacêuticos para que produzam determinadas formas e formulações necessárias; adequação das farmácias hospitalares para a manipulação de medicamentos; capacitação técnica de auxiliares de farmácia e de enfermagem para a manipulação de medicamentos supervisionada por farmacêutico; educação dos prescritores com respeito a aspectos farmacotécnicos essenciais e à adequação de dosagem em pediatria e implantação de mecanismos contínuos de informação para os profissionais sobre esses aspectos.

Em cada instituição hospitalar é preciso que sejam adotados os procedimentos padronizados pelo Ministério da Saúde, bem como aqueles consagrados na literatura científica e que se informe adequadamente o corpo clínico sobre a disponibilidade de medicamentos e a necessidade de observação de protocolos e procedimentos. É necessário que se estabeleçam mecanismos de controle e avaliação desses processos, como parte do gerenciamento do risco relativo ao uso de medicamentos. Todas essas atividades são da competência e responsabilidade dos serviços de farmácia dos hospitais, aos quais devem ser dadas condições e autoridade para exercê-las.

7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

No presente estudo foi verificado que a categoria de medicamentos utilizados em crianças sem registro para uso pediátrico ou sem padronização para esse grupo etário é bastante ampla e envolve grupos terapêuticos de grande importância clínica e de larga utilização, no Brasil e no mundo.

Em nosso país, o preparo de medicamentos no âmbito hospitalar é normatizado pela Resolução Nº. 33, de 19 de abril de 2000, que estabelece as boas práticas de manipulação a qual deve ser realizada em área específica da farmácia hospitalar destinada à manipulação de medicamentos, por farmacêutico ou sob a sua supervisão imediata e seguindo procedimentos operacionais padronizados (BRASIL, 2001).

No presente inquérito com pediatras de um hospital de referência em Fortaleza, a inexistência de formulações líquidas para uso oral de vários medicamentos foi o problema mais citado. As inconformidades observadas nas prescrições de adaptação de MP e nos procedimentos adotados no preparo dos

mesmos são graves e complexas, comprometendo a eficácia e a segurança dos tratamentos. Dispomos de poucas informações sobre a realidade do preparo de medicamentos em outras instituições hospitalares públicas ou privadas do Brasil, mas se infere que a realidade observada no presente trabalho seja representativa do que ocorre nas instituições hospitalares brasileiras, fazendo-se necessário um conjunto abrangente de intervenções urgentes em diversos níveis, sugeridas a seguir:

ANVISA E MINISTÉRIO DA SAÚDE

- Sugestão e estímulo a indústrias nacionais para que produzam determinadas formas e formulações farmacêuticas de uso pediátrico;
- Exigência da adequação das farmácias hospitalares para a manipulação de medicamentos e inclusão de profissional capacitado para realizá-las.
- Desenvolvimento de uma política de reforço e acompanhamento da implementação das boas práticas de manipulação em hospitais.
- Campanha regular de informação aos prescritores sobre cuidados na prescrição de formas farmacêuticas adaptadas.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA

- Publicação de manuais e outros materiais informativos sobre o tema Aspectos Farmacotécnicos de Relevância em Pediatria;
- Inclusão do assunto em cursos, eventos, treinamentos, formação de residentes, currículo médico, etc;
- Propor e conduzir a elaboração de um Formulário Nacional de Medicamentos de Uso Pediátrico;

HOSPITAIS COM ATENDIMENTO PEDIÁTRICO

- Estruturar uma área de manipulação na farmácia do hospital dentro dos padrões técnicos exigidos pela regulamentação em vigor, incluindo a presença de profissional qualificado;

- Normatizar e acompanhar a implementação das normas sobre prescrição e adaptação de MP no hospital;
- Disponibilizar fontes de pesquisa de fácil acesso sobre aspectos farmacotécnicos dos medicamentos para consulta pelos profissionais de saúde da instituição.

8 REFERÊNCIAS

ANDREWS, D. C.; ESSEX, A. Captopril suspension. **Pharm. J.**, v. 237, p. 734-735, 1986.

AVENEL, S.; BOMKRATZ, A.; DASSIEU, G.; JANAUD, J. C.; DANAN, C. Incidence des prescriptions de mise sur le marché en réanimation néonatale. **Arch. Pédiatr.**, v. 7, p. 143-147, 2000.

BANNER JR., W. Off label prescribing in children: a view from United States [editorial]. **BMJ**, v. 324, p. 1290-1291, 2002.

BOSS, J. Off Label use – label off use? [editorial]. **Ann. Onc.** v. 14, p. 1-5, 2003.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 530, de 17 de abril de 2001. Cancela o registro de medicamentos a base de cisaprida. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>> Acesso: 30/06/04.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Fundamentos farmacológicos-clínicos dos medicamentos de uso corrente.** Brasília, 2002. 1 CD-ROM

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº. 33, data de 19 de abril de 2000. Estabelece as boas práticas de manipulação. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>> Acesso: 15/05/04.

BRASIL. Governo do Estado do Ceará. Secretária de Saúde. Núcleo de Assistência Farmacêutica. **Formulário terapêutico**. Ceará, 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário. Brasília, 2005. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>> Acesso: 15/05/04

BÜCHELER, R.; SCHWAB, M.; MÖRIKE, K.; KALCHTHALER, B.; MOHR, H.; SCHRÖDER, H.; SCHWOERER, P.; GLEITER, C. H. Off label prescribing in primary care in Germany: retrospective cohort study. **BMJ**, v. 324, p. 1311-1312, 2002.

CARVALHO, P. R. A.; CARVALHO, C. G.; ALIEVI, P. A.; MARTINBIANCHO, J. TROTTA, E. A. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo. **J. Pediatria**, v. 79, n. 5, p. 397-402, 2003.

CECI, A.; FELISI, M.; CATAPANO, M.; BAIARDI, P.; CIPOLLINA, L.; RAVERA, S.; BAGNULO, S.; REGGIO, S.; RONDINI, G. Medicines for children licensed by European Agency for Evaluation of Medicinal Products. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 58, p. 495-500, 2002.

CHALUMEAU, M.; TRÉLUYER, J. M.; SALANAVE, B.; ASSATHIANY, R.; CHÉRON, G.; CROCHETON, N.; MARES, M.; BRÉART, G.; PONS, G. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. **Arch. Dis. Child.**, v. 83, p. 502-505, 2000.

CHRISTENSEN, M. L.; HELMS, R. A.; CHESNEV, R. W. Is pediatric labeling really necessary? **Pediatrics**, v. 104, n.3, pt 2, p. 593-597, 1999.

COLLIER, J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 48, p. 5-8, 1999.

CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal**, v. 80, p. F142-F145, 1999.

CONROY, S.; CHOONARA, I.; IMPICCIATORRE,P; MOHN,A.; ARNELL,H.; RANE,A.; KNOEPEL,C.; SEYBERTH, H.; PANDOLFINI, C.; RAFFAELLI, M.P.; ROCCHI,F.; BONATI, M.; 't Jong, G.; de HOOG, M.; van den Anker, J. Survey of unlicensed and off label drug use paediatric wards in European countries. **BMJ**, v. 320, p. 78-82, 2000.

CONROY, S.; PEDEN, V. Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain mangement. **Pediatr Anaesth**, v. 11, p. 431-436, 2001.

CONROY, S.; NEWMAN, C.; GUDKA, S. Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. **Ann. Onc.**, v. 14, p. 42-47, 2003.

CUZZOLIN, L.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fund. Clin. Pharmac.**, v. 17, p. 125-131, 2003.

DICIONÁRIO DE ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS. 31. ed. São Paulo: Editora de Publicações Cientificas, 2002/03.

DICK, A.; KEADY, S.; MOHAMED, F.; BRAYLEY, S.; THOMSON, B.; LLOYD, B. W.; HEUSCHKEL, R.; AFAZAL, N. A. Use of unlicensedesed and off-labell medications in paediatric gastroenterology with a review of commonly used formularies in the UK. **Aliment. Pharmacol. Ther.**, v. 17, n. 4, p. 571-575, 2003.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 2. ed. Juiz de Fora [n.i], 2002.

FONTAN, J. E.; COMBEAU, D.; BRION, F. Lês préparations pédiatriques dans lês hôpitaux français. **Arch. Pédiatr.**, v. 7, p. 825-832, 2000.

GAVRILOV, V.; LIFSHITS, M.; LEVY, J.; GORODISCHER, R. Unlicensed and off label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. **Isr. Med. Assoc. J.**, v. 2, p. 595-597, 2000.ok

GONDIM, A. P. S. Tratamento da Febre em Crianças de Fortaleza: Uma Descrição, 1998, 136p. Dissertação (**Mestrado em Saúde Pública**) – Departamento de Saúde Comunitária, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 1998.

GOODMAN, A. G.; GILMAN, L. S.; RALL, T. W.; MURAD, F. **As bases farmacológicas da terapêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1987.

GORMAN, R. L. The march toward rational therapeutics in children. **Pediatric Infect. Dis. J.**, v. 22, n.12 p. 1119-1123, 2003.

HARVEY, S. C; WITHROW, C. D. Drogas cardiovasculares In: Remington's Pharmaceutical Sciences Ed.: de ALVEAR, M. T. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A., p. 1174, 1987

JANSSEN-CILAG, FARMACÊUTICA. **Carta aos clientes da Janssen-Cilag Farmacêutica sobre a interrupção de comercialização de Prepulsid ® (cisaprida)**. São Paulo, 2004. Disponível em: <<http://www.janssen-cilag.com.br/download/cartaaosclientesprepulsiddesc.pdf> > Acesso 25/07/04.

KATZUNG, B. G.; SILVA,P; **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 1998.

KLEIN, E.R. Premedicating children for painful invasive procedures. **J. Pediatr. Oncol. Nurs.**, v.9, n.4,p. 170-179,1992.

LAVANDEIRA, A.. Orphan drugs: legal aspects, current situation. **Haemophilia**, v. 8, p. 194-198, 2002.

LIFSHITZ, M.; GAVRILOV, V.; GORODISCHER, R. Off label and unlicensed use of label antidotes in paediatric patients. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 56, p. 839-841, 2001.

LIFSHITZ, M.; GAVRILOV, V.; GROSSMAN, Z.; BINSTHOK, N.; HOMIK, D.; ROSEMBLUN, H.; CHEMNI, S.; ALKRINAWI, S.; MIRON, D.; GORODISCHER, R. Unapproved prescription practices in primary pediatric clinics in Israel: a prospective analysis. **Curr Therap Res**, v. 63, n. 12, p. 830-837, 2002.

LODER, E. W.; BIONDI, D. M. Off-label prescribing of drugs in specialty headache practice. **Headache**, v. 44, p. 636-646, 2004.

LÓPEZ, M. J. O.; MERINO, M. P. V.; ALVAREZ, P. J. M. Seguridad de medicamentos. **Farmacia Hosp.**, v. 26, n. 6, p. 382-385, 2002.

LUND, W.; COWE, H. J. Stability of captopril in powder formulations. **Pharm. J.**, v. 237, p. 179-180, 1986.

MCINTYRE, J.; CONROY, S.; AVERY, A.; CORNS, H.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch. Dis. Chil.**, v. 83, p. 498-501, 2000.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças: como avaliar a qualidade. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 47, n. 4, p. 332-337, 2001.

NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. **Pediatrics**, v. 104, p. 607-609, 1999.

OSORIO DE CASTRO, C. G. S; CASTILHO, S. R. Diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil. ENSP/ Fiocruz, Rio de Janeiro, 2004.

PETERLINE, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãos da terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Jan/fev, v.11, n.1, p.88-95, 2003.

PEREIRA, C. M.; TAM, Y. K. Stability of captopril in tap water. **Am. J. Hosp. Pharm.**, v. 49, p. 612-615, 1992.

PEZZANI VALENZUELA, M. Manejo de medicamentos en lactentes y niños. In: Fundamentos de Farmacia Clínica. Ed.: GONZÁLEZ ZANINI, R. Santiago Chile, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Universidad de Chile, p. 253-263, 1993.

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **Eur. J. Pediatr.**, 164: 552-558, 2005.

RESTIVO, J. Pediatric drug testing enters infancy. **Nat. Med**, v. 9, n. 6, p. 631, 2003.

REYNOLDS, J. E. F. (Ed.). **Martindale: the extra pharmacopoeia**. 30th ed. London: The Pharmaceutical Press, 1993. v.1.

RITSCHER, W. A.; KEARNS, G. L.. **Handbook of basic pharmacokinetics**. 5th ed. Washington: American Pharmaceutical Association, 1998.

RODRIGUEZ, W. J.; ROBERTS, R.; MURPHY, D. Current regulatory policies regarding pediatric indications and exclusivity. **J. Pediatr. Gastroent. Nut.**, v. 37, p. S40-S45, 2003.

SALMON, A. G.; KIZER, K. W.; ZEISE, L.; JACKSON, R, J.; SMITH, M.T. Potential carcinogenicity of cloral hydrate – a review. **J. Toxicol.**, v. 33, n.2, p. 115-121, 1995.

SANTOS, D.B. Perfil de utilização de medicamentos e monitorização de reações adversas em pacientes pediátricos no Hospital Infantil Albert Sabin, 2002, 128-129p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem. Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2002.

SCHIRM, E.; TOBI, H.; de JONG-VAN DEN BERG, L..T..W. Unlicensed and off label drug use by children in the community: cross sectional study. **BMJ**, v. 324, p. 1312-1313, 2002.

SHIRKEY, H. Therapeutic orphans [editorial]. **Pediatrics**, v. 104, n.3, p. 583-584, 1999.

SOLDIN, O. P.; SOLDIN, S. J. Review: therapeutic drug monitoring in pediatrics. **Ther. Drug Monit.**, v. 24, n. 1, p. 1-8, 2002.

SOUZA, G. B. **Manipulação magistral de medicamentos em pediatria**. São Paulo: PharmaBooks, 2003.

STEINBROOK, R. Testing medication in children. **N. Eng. J. Med.**, v. 347, n. 18, p. 1462-1469, 2002.

SUTCLIFFE, A. G. Prescribing medicines for children. **BMJ**, v. 319, p. 70-71, 1999.

SWINYARD, E.A. Drogas gastrointestinais. In: Remington's Pharmaceutical Sciences Ed.: de ALVEAR, M. T. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A., p. 1090, 1987.

SWINYARD, E.A. Histamina e antihistamínicos. In: Remington's Pharmaceutical Sciences Ed.: de ALVEAR, M. T. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana S.A., p. 1534, 1987

't JONG, G. W.; VULTO, A.G.; de HOOG, M.; SCHIMMEL, K. J. M.; TIBBOEL, D.; van den ANKER, J. N. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 1125, 2000.

't JONG, G. W.; ELAND, I.A.; STURKENBOOM, M. C. J. M.; van den ANKER, J. N.; STRICKER, B.H.C. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. **Eur. Clin. Pharmacol.**, v. 58, p.701-705, 2003

TURNER, S.; GILL, A.; NUNN, A. J.; HEWITT, B.; CHOONARA, I. Use of "off label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. **Lancet**, 347:549-550, 1996.

TURNER, S.; LONGWORTH, A.; NUNN, A. J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. **BMJ**, v. 316, p. 343-345, 1998.

TURNER, S.; FIELDING, K.; NUNN, A. J.; CHOONARA, I. Adverse drug reactions to unlicensed and off label drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatr**, v. 88, p. 965-968, 1999.

VIEIRA, M. C. Refluxo gastroesofágico: considerações sobre o manejo com referência ao uso da cisaprida. **J. Paranaense de Pediatria**, v. 2, p. 4-12, 2001.

WILSON, J. T. An update on the therapeutic orphan. **Pediatrics**, v. 104, n. 3, pt. 2, p. 585-590, 1999.

ANEXOS

ANEXO A: Lista internacional de MEDICAMENTOS PROBLEMA INTERNACIONAL (MP_I)

Acetazolidina	Codeína	Formulação mucolítica
Acetilcisteína	Codeína associada	Herbal
Ácido fólico	Dantroleno	Formulação com cânfora e Crataegus
Ácido fólnico	Deferoxamina	Framicetina
Ácido ursodexólico	Desonida	Furosemida
Adrenalina	Dexametasona	Gabapentina
Albumina	Diazepan	Gentamicina
Albuterol	Dicitrato bismutato	Heparina
Alopurinol	tripotássico	Hidrato de cloral
Amilorida	Diclofenaco	Hidrocortisona succinato
Amoxicilina	Diidrocodeína	Hidroxizina
Amoxicilina + ácido clavulônico	Diidroergotamina	Ibuprofeno
Ampicilina	Dipirona	Ipratrópio
Ampicilina + sulbactam	Dobutamina	Lamotrigina
Atropina	Domperidona	Levatiracetam
Azatrioprina	Dopamina	Lítio
Baclofen	Doxilamina associado a paracetamol	Loratadina
Beclometasona	Espironolactona	Magaldrate
Benzilpenicilina potássica	Etoposídeo	Malation
Betametasona	Extrato de Echinacea	Mercaptopurina
Betanecol	purpúrea	Mesalásina
Budesonida	Extrato Herbal	Metoclopramida
Cafeína	Islandicus	Metronidazol
Candesartano	Fenitoína	Midazolan
Captopril	Fenobarbital	Morfina
Cefalexina	Fenoterol + ipratrópio	Mutivitaminas
Ciclizima	Fenoximetilpenicilina potássica	Nicardipina
Ciclopentolato	Fentanila	Nifedipina
Cimetidina	Filgastrina	Nimodipina
Cisaprida	Flucatisona	Nistatina
Clonazepan	Flucoxacin	Noscapina
Cloranfenicol	Fludrocortisona	Ofloxacina
Cloreto de cetilpiridínio	Flumazenil	Omeprazol
Cloreto de sódio	Formoterol	Ondansetrona
Clotrimozalone		Oxibutina

Pancreatina
Paracetamol
Petidina
Pipenzolate
Piridoxina
Piroxican
Pralidoxima
Prometazina
Propranolol
Ranitidina

Rifampicina
Saccharomyces boulardii
Salbutamol
Succimer
Sucralfato
Sulfato de protamina
Sultiame
Teofilina
Terbutalina
Timolol

Tobramicina
Tocoferol
Topiramato
Toxina Botulínica
Tacrolimus
Tirotricina asociado
Uroquinase
Vitamina K
Xilometazolina

ANEXO B: Lista nacional de MEDICAMENTOS PROBLEMA NACIONAL (MP_N) de acordo com a apresentação farmacêutica

Acetazolamida - CPD	Dipirona – CPD/ DR/ SOL	Morfina - CPD/ LÍQ INJ
Acetilcisteína – GRAN	ORAL/ SUP/ SOL INJ	Multivitaminas – CPD /
XAR/ SOL NAS / LÍQ INJ	Dobutamina - LÍQ INJ	SOL ORAL
Ácido Fólico – CPD/ SOL	Domperidona - CPD/ SUSP	Nifedipina – CAP/ CPD
ORAL	ORAL	Nimodipina – CPD/ LÍQ INJ
Ácido ursodexólico – CPD	Dopamina - LÍQ INJ	/ SOL ORAL
Adrenalina - LÍQ INJ	Espironolactona – CPD	Nistatina – SOL ORAL
Albumina - LÍQ INJ	Etoposídeo - CPD/ LÍQ INJ	Ofloxacina - CPD/ LÍQ INJ
Alopurinol - CPD	Fenitoína - CPD/ LÍQ INJ/	Omeprazol - CPD/CPD
Amilorida – CPD	SUSP ORAL	REV/ LÍQ INJ
Amoxicilina - CPD/ PÓ	Fenobarbital - CPD/ LÍQ	Ondansetrona - CPD/CPD
SUSP ORAL	INJ/ SOL ORAL	REV/ LÍQ INJ
Amoxicilina + Acido	Fenoterol + Ipratrópio –	Oxibutina - CPD/ XAR
Clavulônico - CPD/ PÓ	SPR NASAL	Pancreatina – CAP REV
SUSP ORAL	Fenoximetilpenicilina	Paracetamol - CPD /SOL
Ampicilina + sulbactam -	potássica – CPD/ PÓ SOL	ORAL/ SUSP ORAL/ SUP
CPD/ PÓ SUSP ORAL	ORAL	Petidina - LÍQ INJ
Atropina - LÍQ INJ	Fentanila - LÍQ INJ	Piridoxina - CAP
Azatrioprina - CPD LÍQ INJ	Filgastrina - LÍQ INJ	Piroxican – CAP/ CPD/
Baclofen – CPD	Flucatisona - CPD	SOL IM /SOL ORAL/ SUP
Beclometasona – SPR	Fludrocortisona – CPD	Pralidoxima – LIÓ INJ
NASAL	Flumazenil – LÍQ INJ	Prometazina - CAP / LÍQ
Betanecol – CPD REV /	Fonilato (ácido folínico) -	INJ/ XAR
LIQ INJ	CPD/ LÍQ INJ	Propranolol – CAP/ CPS
Betametasona – CPD /	Formoterol - CAP / SOL	Ranitidina - CPD/ CPD EF/
SOL ORAL/ ELI/ LÍQ INJ	AER/ SPR NASAL	SOL INJ /XAR
Benzilpenicilina potássica –	Furosemida – CPD/ LIQ	Rifampicina - CPD/ LÍQ
LIQ INJ	INJ/ SOL ORAL	INJ /SUSP ORAL
Budesonida – CAP LIB	Gabapentina – CAP/ CPD	Saccharomyces boulardii –
PROL/ PÓ INAL	Gentamicina – CR / SOL	PÓ
Candesartano - CPD	INJ	Salbutamol - CPD / LÍQ
Captopril – CPD	Heparina - LÍQ INJ	INJ/ XAR
Cefalexina - CPD /DR/ LIQ	Hidrocortisona succinato -	Salbutamol- SPR NASAL
INJ/ SUSP ORAL	LÍQ INJ	Sucralfato - CPD/ SUSP
Ceftriazona - LIQ INJ	Hidroxyzina – CPD/ XAR	ORAL
Ciclopentolato – COL	Ibuprofeno - CPD / SOL	Sulfato de protamina - LÍQ
Cimetidina - CPD / LIQ INJ	ORAL	INJ
Clonazepan - CPD/ SOL	Ipratrópio - SPR NASAL/	Teofilina - CAP
ORAL	SOL AER	Terbutalina - CPD/ LÍQ
Cloranfenicol – CPD/ DR/	Lamotrigina - CPD	INJ/ SPR NASAL/ XAR
LIQ INJ/ SUSP ORAL	Lítio - CPD	Timolol - SOL OFT
Cloreto de cetilpiridíneo –	Loratadina - CPD/ XAR	Tobramicina - SOL OFT/
SOL ORAL	Magaldrate - CPD/ GEL	UNG OFT
Cloreto de sódio – sol inj	ORAL	Tocoferol - CAP/ GEL
Dantroleno - LÍQ INJ	Mercaptopurina - CPD	ORAL
Deferoxamina - LIÓ INJ	Metronidazol - CPD/CR/	Topiramato – CAP/ CPD
Desonida – CR/ LOC	OV/ LÍQ INJ/ SUSP ORAL	Toxina Botulínica - LÍQ INJ
Dexametasona – CPD/ LÍQ	Mesalásina - CPD/ SUSP	Tacrolimus – CPD/ LÍQ INJ
INJ/ SOL ORAL	ORAL	Vitamina K (fitomenadiona)
Diazepan - CPD / LIQ INJ	Metoclopramida - CPD/	- CPD/ SOL INJ
Diclofenaco - DR / LIQ INJ	SOL ORAL/ SOL INJ	Xilometazolina – SOL
/SOL ORAL /SUSP ORAL	Midazolan – CPD/ LÍQ INJ	NASAL/ GEL NASAL

ANEXO C-Termo de consentimento pós-informação

Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem

Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Área de concentração: Farmácia clínica

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

O (A) Sr. (a) está sendo convidado (a) a participar da pesquisa “Inadequação de formulações farmacêuticas em pediatria: diagnóstico da problemática no Brasil”, que tem como objetivo conhecer quais são os medicamentos cuja formulação ou forma farmacêutica representam um problema para o uso em pediatria e os tipos de soluções dadas a tais problemas. Através deste estudo, serão avaliados os medicamentos não aprovados para uso em pediatria ou usados para indicação não aprovada, cuja indicação é indispensável na clínica pediátrica, bem como os procedimentos utilizados para sua adequação. Com isto, esperamos propor medidas de caráter amplo para minimizar as dificuldades encontradas pelos profissionais da área de saúde promovendo um melhor acompanhamento médico e, conseqüentemente, uma melhor evolução clínica.

Nós, pesquisadores, garantimos que:

Os resultados obtidos durante este estudo serão mantidos em sigilo, e o grupo de pesquisa não identificará a identidade dos médicos que estiverem participando do questionário por ocasião da exposição e/ou publicação dos resultados.

O grupo de pesquisa lhe manterá informado em relação ao progresso da pesquisa, se assim é o desejo do médico.

Poderá também contactar a Secretaria do Comitê de Ética do Hospital Alberto Sabin para apresentar recursos ou reclamações relativas ao projeto (Fábia, telefone: 288-8338).

Fortaleza, ____ de _____ de 200__

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa, de responsabilidade da professora do Curso de farmácia da Universidade Federal do Ceará.

Assinatura do Voluntário

ANEXO D- Questionário aplicado aos médicos

Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem

Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Área de concentração: Farmácia clínica**Pesquisa:** Inadequação de Formulações Farmacêuticas em Pediatria: Diagnóstico da Problemática no Ceará.**Nº do questionário:** _____**Data da entrevista no hospital:** ___/___/___**Entrevistador(a):** _____

1. **Medicamentos que não existem na forma farmacêutica injetável embora seja necessário:**

_____	_____
_____	_____
_____	_____

2. **Medicamentos injetáveis que deveriam existir em menor concentração para evitar diluição e desperdício:**

_____	_____
_____	_____
_____	_____

3. **Medicamentos que não existam na forma líquida para uso oral, embora seja necessário:**

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Caso tenha alguma sugestão não contemplada no presente formulário, favor anotar:

Agradecemos sua colaboração

ANEXO E – Formulário de seguimento ao preparo de medicamentos

Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem

Mestrado em Ciências Farmacêuticas

Área de concentração: Farmácia clínica

Projeto: Inadequação de Formulações Farmacêuticas em Pediatria: Diagnóstico da Problemática no Ceará.

Nº da coleta: _____ **Clínica:** _____ **Nº do Prontuário:** _____

Data da coleta no hospital: ____/____/____

Responsável: _____

Dados da criança: **Idade:** _____ **Sexo:** _____ **Peso:** _____

Acompanhamento da Administração de Medicamentos

PRESCRIÇÃO MÉDICA:

Medicamento Problema	Dosagem	Posologia	Horário da administração
Nº 1:			
Nº 2:			
Nº 3:			
Nº 4:			

Sólidos: Comprimido () Cápsula () Pó ()
Fracionamento: Sim () Não ()
Trituração: Sim () Não ()
Recipiente usado: _____ Utensílio usado: _____
Dissolução: Sim () Não ()
Recipiente usado: _____ Utensílio usado: _____
Houve necessidade de solubilização prévia? () Sim () Não
Solvente usado: () _____ () _____ () _____
Houve perda durante a solubilização: () Sim () Não
Higienização prévia das mãos: () Sim () Não
O medicamento foi bem aceito pela criança? () Sim () Não
Recipiente limpo: () Sim () Não
Já havia sido utilizado? () Sim () Não
Mesmo paciente? () Sim () Não
Mesmo medicamento: () Sim () Não
Higienização prévia? () Sim () Não

