



ARTIGO ORIGINAL

A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename)[☆]

Helena Lutécia L. Coelho^{a,*}, Luís Carlos Rey^b, Marina S.G. de Medeiros^c,
Ronaldo A. Barbosa^d, Said G. da Cruz Fonseca^e e Patricia Q. da Costa^f

^aDoutora em Farmacologia, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE, Brasil

^bDoutor em Pediatria, Departamento de Saúde Materno-Infantil, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

^cFarmacêutica. Aluna do Curso de Mestrado em Ciências Farmacêuticas, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

^dFarmacêutico, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

^eMestre em Ciências Farmacêuticas, Programa de Pós-graduação em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, UFC, Fortaleza, CE, Brasil

^fDoutora em Saúde Pública. Professora, Centro Universitário Estácio - Faculdades Integradas do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil

Recebido em 8 de maio de 2012; aceito em 29 de agosto de 2012

KEYWORDS

Newborn;
Infant;
Child;
Pharmaceutical
preparations;
Health public policy;
Drugs, essential

Abstract

Objective: To perform a critical comparison between the Brazilian national essential medicines list (Rename, 2012) with the list of essential medicines for children (LEMC, 2011) of the World Health Organization (WHO), regarding the differences among drugs and formulations listed for children.

Methods: The LEMC drugs were classified into four categories: 1) absent in Rename; 2) included in Rename but without any formulation suitable for children; 3) listed in Rename only in some formulations; 4) present in Rename in all formulations. The missing formulations were analyzed by therapeutic group. Alternatives present in Rename were searched.

Results: From the 261 drugs of interest on the LEMC, 30.3% are absent from Rename, 11.1% are in Rename but without any pediatric formulation, and 32.2% are present in some but not all formulations listed in LEMC. Considering all formulations items listed in

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2013.03.004>

[☆] Como citar este artigo: Coelho HL, Rey LC, de Medeiros MS, Barbosa RA, Fonseca SG, da Costa PQ. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). J Pediatr (Rio J). 2013;89:171-8.

*Autor para correspondência.

E-mail: helenalutescia@yahoo.com.br (H.L.L. Coelho).

PALAVRAS-CHAVE

Recém-nascido;
Neonato;
Criança;
Preparações
farmacêuticas;
Política de saúde
pública;
Medicamentos
essenciais

the LMEC (n = 577), 349 are missing from Rename, of these 19.6% due to their strength, and 18.5% due to the the dosage form. Useful formulations specific for neonatal care, respiratory tract, central nervous system, and anti-infectives, among other groups, are missing.

Conclusion: The lack of age-appropriate formulations of essential medicines for children in Brazil includes important therapeutic groups and indispensable drugs for severe clinical conditions. Some of these products exist in the Brazilian pharmaceutical market, but not in public facilities; others could be produced by national laboratories with commercial interest or stimulated by a specific governmental policy, as in other countries.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda.
All rights reserved.

Uma comparação crítica entre a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças da Organização Mundial de Saúde e a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename)

Resumo

Objetivo: Realizar uma comparação crítica entre a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename, 2012) e a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças (LMEC, 2011) da Organização Mundial de Saúde (OMS), com relação às diferenças entre os medicamentos e as formulações listadas para crianças.

Métodos: Os medicamentos da LMEC foram classificados em quatro grupos: 1) não constam na Rename; 2) constam na Rename, porém sem qualquer formulação adequada para crianças; 3) listados na Rename apenas com algumas formulações; 4) constam na Rename em todas as formulações. As formulações que faltam foram analisadas por grupos terapêuticos. As alternativas presentes na Rename foram pesquisadas.

Resultados: Dos 261 medicamentos de interesse listados na LMEC, 30,3% não estão presentes na Rename, 11,1% estão na Rename, mas sem qualquer formulação pediátrica, e 32,3% estão presentes em algumas, mas não todas as formulações listadas na LMEC. Considerando todos os itens de formulações listados na LMEC (n = 577), 349 não constam na Rename, desses, 19,6% devido à intensidade de dosagem, e 18,5% devido à forma farmacêutica. Faltam formulações úteis específicas para cuidado neonatal, trato respiratório e sistema nervoso central, anti-infecciosos, entre outros grupos.

Conclusão: A ausência de formulações adequadas à idade de medicamentos essenciais para crianças no Brasil inclui importantes grupos terapêuticos e medicamentos indispensáveis para quadros clínicos graves. Alguns desses produtos são encontrados no mercado farmacêutico brasileiro, porém não existem em unidades públicas; outros poderiam ser produzidos por laboratórios nacionais com interesse comercial ou estimulados por uma política governamental específica, como é feito em outros países.

© 2013 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda.
Todos os direitos reservados.

Introdução

O conceito de medicamentos essenciais é globalmente aceito como um meio poderoso de promover a igualdade na saúde, e é instrumentalizado por uma lista de referência. Por definição, medicamentos essenciais são aqueles que atendem às necessidades prioritárias de assistência médica da população.¹ A elaboração de uma lista de medicamentos essenciais para crianças (LMEC) foi conduzida para corrigir uma injustiça que prevaleceu por 40 anos, já que a lista geral de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS) não contemplava suficientemente as necessidades de tratamento de crianças. Essas necessidades referem-se às especificidades das crianças como um grupo heterogêneo em termos de processos físicos, metabólicos e psicológicos peculiares ao crescimento, desde o nascimento até a idade adulta, e aos aspectos farmacêuticos das for-

mulações, fundamentais para administração em crianças. O tamanho dos comprimidos, o volume da solução parenteral e a palatabilidade do medicamento oral pediátrico são exemplos desses aspectos.²⁻⁴

A Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças da OMS possui uma lista modelo a ser adaptada pelas nações de acordo com suas necessidades e circunstâncias. Ela constitui uma ferramenta dinâmica, revisada e atualizada periodicamente por comitês *ad hoc*, como ocorreu com a Lista de Medicamentos Essenciais principal por 40 anos. Essa lista específica, mesmo na terceira versão (2011), continua incompleta e certamente insatisfatória, devido à falta de medicamentos adequados para crianças no mundo. O processo de seleção de medicamentos essenciais tem como base os procedimentos validados mundialmente e estabelecidos na avaliação de evidências existentes sobre a eficácia e segurança da utilização, conveniência para os pacientes e

compatibilidade dos custos com os recursos dos pacientes ou da comunidade.⁵ Para medicamentos pediátricos, essa avaliação é limitada pela escassez de evidências disponíveis e ensaios clínicos bem feitos e controlados em crianças, pelas limitações do conhecimento em farmacocinética nas diferentes faixas etárias, bem como pela escassez de formulações adequadas para subgrupos em diferentes estágios de desenvolvimento fisiológico, como por exemplo, neonatos prematuros, neonatos a termo, lactentes e crianças de um a três anos ou crianças mais velhas e adolescentes.⁶⁻⁹

O Brasil possui uma política nacional de medicamentos definida por lei¹⁰ que inclui a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) como uma ferramenta para sua implementação. Este instrumento é uma relação geral que orienta todo o país sobre a disponibilidade de medicamentos no sistema de saúde. Nas últimas versões, a Rename está progressivamente incluindo medicamentos e formulações de medicamentos para uso pediátrico.¹¹⁻¹³ Contudo, trabalhos recentes mostram uma falta de acesso a formulações adaptadas à idade em unidades públicas, bem como a inexistência de algumas formulações necessárias no mercado farmacêutico brasileiro.¹⁴⁻²⁰

O objetivo deste trabalho é comparar criticamente a Rename de 2012 com a LMEC de 2011, destacando a falta de medicamentos e formulações pediátricas na lista de referência brasileira e discutindo a necessidade de uma política governamental específica para induzir essa área.

Métodos

A composição da Rename de 2012¹³ foi comparada à composição da LMEC de 2011²¹ quanto à presença de medicamentos e formulações adequadas a crianças por meio da criação de uma planilha utilizando o software Microsoft Excel 2007®. Dois analistas treinados foram designados para comparar as listas e criar a planilha com a supervisão de um farmacêutico clínico com experiência em farmácia pediátrica.

Uma apresentação ou formulação farmacêutica foi considerada por definição como um medicamento em uma determinada forma e intensidade de dosagem. Assim, um medicamento poderá ser apresentado em mais de uma formulação diferente. Isso significa que, por exemplo, comprimidos, comprimidos dispersíveis, comprimidos sulcados, cápsulas, creme, pomada, injetável, pó para injetável, bem como intensidades e concentrações diferentes são considerados formulações diferentes. Essa análise é justificada por algumas características específicas de formulações fundamentais para facilitar a administração e promover o uso seguro e efetivo em crianças.^{2,3}

Os produtos foram classificados em quatro categorias, dependendo da presença ou ausência do medicamento ou sua formulação pediátrica na Rename. As categorias são descritas em "Resultados". Além disso, para cada formulação ausente na Rename, foi verificado se essa ausência era relacionada à concentração do princípio ativo ou à forma farmacêutica. As combinações de princípios ativos como "Lamivudina + Zidovudina" foram consideradas distintas das formulações dos componentes separadamente. A classificação adotada dos medicamentos em classes tera-

pêuticas foi a mesma que a da lista da OMS. Foi realizada uma análise para identificar quais classes terapêuticas são mais afetadas pela ausência de formulações pediátricas na Rename.

Adicionalmente, foram pesquisadas as indicações pediátricas das formulações presentes na Rename no compêndio de bulas de medicamentos da ANVISA, disponível on-line (<http://www.anvisa.gov.br>) e inversamente identificadas na LMEC de 2011.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital São José, em Fortaleza, Brasil.

Resultados

Na lista de medicamentos essenciais para crianças da OMS de 2011 (LMEC de 2011) existem 272 medicamentos diferentes ou combinações em doses fixas. Para fins de análise, foram excluídos das comparações 11 medicamentos que não correspondem às necessidades epidemiológicas no Brasil, dentre eles a vacina contra encefalite japonesa e a pentamidina, medicamento utilizado no tratamento da tripanossomíase do Oeste Africano (*T. brucei gambiense*) e em casos raros de pneumonia *Pneumocystis jirovecii* (PCP) nos pacientes com AIDS e alérgicos a cotrimoxazol/trimetoprima. A análise compreendeu o restante que foi de 261 medicamentos, considerados essenciais para as para crianças no Brasil.

Desses 261 medicamentos encontrados na LMEC de 2011, 81 (31,0%) não estavam presentes de forma alguma na lista brasileira publicada em 2012 e foram classificados como categoria 1; na categoria 2, os medicamentos presentes na Rename, porém sem qualquer formulação adequada para a utilização em crianças, somaram 28 (10,7%); na categoria 3, os medicamentos presentes na Rename com no mínimo uma formulação incluída na LMEC totalizaram 84 (32,2%); e na categoria 4, o número de medicamentos presentes na Rename com todas as formulações pediátricas existentes na LMEC foi 68 (26,1%).

Analisando em termos de preparações farmacêuticas, esses 261 medicamentos essenciais selecionados são apresentados em 577 formulações distintas na LMEC, e 350 deles (60,7%) não constam na Rename: 113 em termos de concentração da preparação (19,6%), 106 devido à forma farmacêutica (18,4%) e 131 pela ausência do princípio ativo (22,7%).

As formulações correspondentes aos grupos "agentes de diagnóstico" e de "problemas de ouvido, nariz e garganta em crianças" não constam de forma alguma na lista brasileira. Além dessas, 88,9%, 87,5%, 80,0%, 76,9% e 75,0% das formulações das categorias "Vitaminas e Minerais", "Relaxantes musculares e inibidores da colinesterase", "Medicamentos específicos para cuidado neonatal", "Anticonvulsivantes / Antiepilépticos" e "Diuréticos", respectivamente, não constam na Rename.

Entre os medicamentos anti-infecciosos, no mínimo 52,4% das formulações de cada subgrupo terapêutico estão faltando, principalmente nos subgrupos "Anti-helmíntico" (78,6%), "Antifúngico" (73,3%) e "Medicamentos antibacterianos" (57,6%). No subgrupo "Antibacterianos", 64,0% da seção "Medicamentos antituberculose" não constam na Rename. No subgrupo "Antiprotzoário", nos itens

Tabela 1 Formulações ausentes para cuidados neonatais, trato respiratório, sistema nervoso central e suas alternativas terapêuticas presentes apenas na Rename.

Grupo	Medicamento	Formulações que não constam na Rename	Alternativas terapêuticas que constam apenas na Rename
Medicamentos específicos para cuidado neonatal	Citrato de cafeína	Injeção: 20 mg/mL Líquido oral (solução): 20 mg/mL	-
	Prostaglandina E	Solução injetável: (E1: 0,5 mg/mL em álcool; E2: 1 mg/mL)	-
	Ibuprofeno	Solução injetável: 5 mg/mL	-
Medicamentos agindo no trato respiratório	Sulfato de salbutamol	Injeção: 50 mcg/mL em uma ampola de 5 mL	Formoterol Pó para inalação: 12 mcg Cápsulas para inalação: 12 mcg Formoterol + Budesonida Inalação de pó: 6 mcg + 200 mcg Cápsulas para inalação: 6 mcg + 200 mcg
Anticonvulsivantes/ Antiepilépticos	Carbamazepina	Comprimido (mastigável e sulcado): 100 mg e 200 mg	-
	Diazepam	Solução retal	-
	Lorazepam	Formulação parenteral	-
	Fenobarbital	Líquido oral 3 mg/mL Injeção: 200 mg/mL	Fenobarbital Líquido oral: 40 mg/mL Injeção: 100 mg/mL
	Fenitoína (sal de sódio)	Cápsula: 25 mg, 50 mg e 100 mg Comprimido: 25 mg e 50 mg Comprimido mastigável: 50 mg	-
	Ácido valproico (valproato de sódio)	Líquido oral (solução): 40 mg/mL Comprimido: 100 mg Comprimido (com revestimento entérico): 200 mg	Ácido valproico (valproato de sódio) Líquido oral: 50 mg/mL Comprimido ou cápsula: 250 mg Clonazepam Solução oral: 2,5 mg/mL

“Antitripanossômico” e “Antileishmanioses”, 75,0% das formulações não constam na Rename e, no item “Antimalárico”, 62,5% das formulações não constam na Rename de 2012.

As Tabelas 1, 2 e 3 discriminam as formulações que não constam em algumas classes terapêuticas. Nessas tabelas, as alternativas terapêuticas existentes na Rename de 2012, nos mesmos subgrupos, são descritas em termos de medicamentos ou formulações que não constam na LMEC de 2011. Conforme explicado na seção Métodos, a Rename não mostra a indicação terapêutica dos medicamentos, e essas informações foram pesquisadas no compêndio de bulas de medicamentos disponível on-line. No grupo terapêutico “Medicamentos específicos para cuidado neonatal”, a retirada de formulações de citrato de cafeína, prostaglandina E e ibuprofeno deixou essa população sem alternativas adequadas para situações críticas. Entre os medicamentos que atuam no trato respiratório, falta apenas uma formulação, o sulfato de salbutamol 50 µg/mL em ampola de 5 mL, e a Rename apresenta mais alternativas para o tratamento da asma em comparação à LMEC. No grupo “Anticonvulsivantes/Antiepilépticos” a falta de formas farmacêuticas adequadas e a variedade de concentrações de medicamentos comuns (p. ex. Carbamazepina, Diazepam, Lorazepam, Fenitoína) é mostrada, porém a Rename apresenta algumas apresentações úteis de fenobarbital e ácido valproico.

Discussão

A falta de formulações de medicamentos adequadas para crianças é uma preocupação mundial considerada apenas em alguns países e regiões desenvolvidos, bem como multilateralmente por organizações, como as iniciativas da OMS.²²⁻³⁴

Este trabalho realiza um inventário da falta de Medicamentos Essenciais em formulações adequadas para crianças na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename de 2012), utilizando como referência a Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças elaborada pela OMS (LMEC de 2011). Alguns dos medicamentos completamente ausentes na Rename, mas presentes na LMEC, têm importância mínima ou nenhuma para crianças brasileiras (como a miltefosina no tratamento da Leishmaniose Visceral Americana), mas outros são antibióticos sistêmicos úteis, como a vancomicina, a ampicilina e a cloxacilina (ou seu equivalente oxacilina, muito utilizado no Brasil). Contudo, esta não é uma análise quantitativa ou qualitativa exaustiva sobre quais medicamentos e formulações devem ser considerados essenciais para crianças brasileiras, mas uma tentativa de descrever a falta de medicamentos e formulações adequados para crianças como um problema relevante, que merece atenção dos

Tabela 2 Formulações que não constam e as alternativas terapêuticas presentes apenas na Rename: antifúngicos, anti-helmínticos, antitripanossomas.

Grupo	Medicamento	Formulações que não constam na Rename	Alternativas terapêuticas que constam apenas na Rename
Antifúngico	Fluconazol	Cápsula: 50 mg	Fluconazol
	Griseofulvina	Cápsula ou comprimido: 125 mg, 250 mg Líquido oral: 25 mg/mL	Cápsula: 100 mg Itraconazol
	Nistatina	Lozengue: 100.000 UI Líquido oral (suspensão): 10 mg/mL	Líquido oral 10 mg/mL
	Flucitosina	Comprimido: 100.000 UI, 500.000 UI Cápsula: 250 mg Infusão: 2,5 g em 250 mL (10 mg/mL)	
Anti-helmínticos	Levamisol	Comprimido: 50 mg, 150 mg	Albendazol Suspensão oral: 40 mg/mL
	Mebendazol	Comprimido (mastigável): 100 mg, 500 mg	
	Niclosamida	Comprimido mastigável: 500 mg	
	Pirantel	Líquido oral: 50 mg/mL Comprimido (mastigável): 250 mg	
	Ivermectina	Comprimido (sulcado): 3 mg, 6 mg	Ivermectina Comprimido: 6 mg
Medicamentos antitripanossomas	Oxamniquina	Cápsula: 250 mg	
	Praziquantel	Comprimido: 150 mg	
	Nifurtimox	Comprimido: 30 mg, 120 mg, 250 mg	Benzonidazol Comprimido: 12,5 mg

órgãos reguladores da saúde. Sabe-se bem que a ausência de medicamentos e formulações apropriados para crianças (medicamentos devidamente estudados em crianças, com forma farmacêutica e concentrações adequadas) leva à utilização não licenciada e *off-label* de medicamentos e/ou à utilização de medicamentos menos seguros ou eficientes.^{7,35} A falta de medicamento específico para o tratamento de neonatos, como na Rename em comparação à LMEC, força o uso de preparações magistrais ou extemporâneas e, às vezes, a substituição de um medicamento por outros mais tóxicos. O primeiro é exemplificado pelo uso de preparados de citrato de cafeína como estimulante respiratório, e o segundo pelo uso de indometacina em vez de ibuprofeno no tratamento da persistência do canal arterial.³⁶ Outro exemplo relativo a neonatos é a ausência dos antimicrobianos ampicilina e gentamicina na Rename, o que prejudica o tratamento adequado de *Enterococcus* sp. e infecções sistêmicas por *Listeria monocytogenes* nessa idade precoce.³⁷ Esses tipos de estratégias estão associados a erros na medicação e eventos adversos, conforme sugerido em vários estudos realizados em todo o mundo.^{16-18,38-40} Em alguns subgrupos terapêuticos, como no caso de “Medicamentos para o tratamento da asma”, alternativas adicionais estão presentes na Rename em comparação à LMEC, porém existem pontos críticos. Por exemplo, a solução de salbutamol para nebulização presente na Rename é 10 vezes mais concentrada (500 mcg/mL) em comparação à LMEC (50 mcg/mL), aumentando a possibilidade de erros. Adicionalmente, a inclusão de for-

moterol como terapia isolada é imprópria, considerando o risco reconhecido do uso isolado de beta2-agonistas de ação prolongada na asma.^{41,42}

No caso dos medicamentos antiepilépticos, a formulação líquida adequada de etossuximida para crianças foi incluída na Rename de 2012, e a fenitoína está presente como solução oral e xarope de 50 mg/mL, porém não em comprimido mastigável ou em comprimidos de 25 mg e 50 mg como na LMEC. No grupo de “antifúngicos, anti-helmínticos e antitripanossomas”, a quantidade reduzida de medicamentos anti-helmínticos na Rename é notável e não compatível com a realidade do país. Distintamente da LMEC, pirantel, niclosamida e mebendazol são medicamentos não disponíveis. O praziquantel também está presente em comprimidos de 150 mg e a niclosamida em comprimidos mastigáveis, na LMEC. Na Rename, ainda há uma necessidade de medicamentos não absorvíveis para helmintos intestinais. No caso dos antitripanossomas, há uma vantagem para a Rename, que inclui comprimidos de benzonidazol 12,5 mg, dosagem não encontrada na LMEC.

Em termos de antivirais e antirretrovirais, a Rename inclui a maior parte das alternativas disponíveis para terapia antirretroviral compatível com a necessidade do país, principalmente Terapia Antirretroviral Altamente Ativa, algumas em formulações adequadas para crianças. Contudo, há uma necessidade de mais soluções orais e concentrações mais variadas, como mostrado na LMEC.

Alguns medicamentos ausentes na lista Rename, em comparação à LMEC, são importantes para as crianças bra-

Tabela 3 Formulações que não constam e as alternativas terapêuticas presentes apenas na Rename: medicamentos de combate à AIDS.

Grupo	Medicamento	Formulações que não constam na Rename	Alternativas terapêuticas que constam apenas na Rename
Antiviral	Aciclovir	Líquido oral: 40 mg/mL	Darunavir
	Didanosina	Pó tamponado para líquido oral (solução): 100 mg, 167 mg, 250 mg	Comprimido: 150 mg, 300 mg
		Cápsula (não tamponada com revestimento entérico): 125 mg, 200 mg	Fosamprenavir
	Emtricitabina	Comprimido (tamponado mastigável, dispersível): 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg	Suspensão oral: 50 mg/mL
		Cápsula: 200 mg	Tipranavir
	Stavudina	Líquido oral: 10 mg/mL	Solução oral: 100 mg/mL
		Cápsula: 15 mg, 20 mg	Zanamivir
	Zidovudina	Cápsula: 250 mg	Pó para inalação: 5 mg
		Comprimido: 300 mg	
	Efavirenze	Cápsula: 50 mg, 100 mg	
	Atazanavir	Forma de dosagem sólida oral: 100 mg	
	Lopinavir + ritonavir	Cápsula: 133,3 mg + 33,3 mg.	
	Ritonavir	Comprimido (termicamente estável): 25 mg, 100 mg	
	Lamivudina + nevirapina + estavudina	Comprimido: 150 mg + 200 mg + 30 mg	
		Comprimido (dispersível): 30 mg + 50 mg + 6 mg; 60 mg + 100 mg + 12 mg	
	Lamivudina + nevirapina + zidovudina	Comprimido: 30 mg + 50 mg + 60 mg;	
150 mg + 200 mg + 300 mg			
Lamivudina + zidovudina	Comprimido: 30 mg + 60 mg		
Ribavirina	Injeção para administração intravenosa: 800 mg, 1000 mg	Forma de dosagem sólida oral: 200 mg, 400 mg, 600 mg	
Oseltamivir	Pó oral: 12 mg/mL		

sileiras, como a cloxacilina, um antibiótico muito específico contra infecções por *Staphylococcus aureus* leves a moderadas. Esse medicamento é normalmente substituído no Brasil por cefalexina, uma cefalosporina de primeira geração com espectro mais amplo, efetivo em casos de *Escherichia coli* adquirida na comunidade, causando infecções do trato urinário. Como a cefalexina é frequentemente prescrita no tratamento de infecções de pele causadas por *Staphylococcus aureus*, ela induz a uma pressão seletiva indesejável sobre a *Escherichia coli*, estimulando um aumento na resistência aos antimicrobianos. Um exemplo das formulações inadequadas é a falta de isoniazida (INH) na apresentação líquida de 50 mg/5 mL na relação brasileira. A Rename apenas fornece comprimidos de 100 mg de INH ou INH/rifampicina combinados em comprimidos de 75/150, 100/150 e 200/300 mg para crianças com tuberculose. Uma diferença na concentração da solução também é vista na Rename com relação à concentração do xarope de prednisona, que na LMEC é de 5 mg/mL, e para a relação brasileira é 3 mg/mL. Essa menor concentração

aumenta os custos e reduz a adesão ao tratamento, pois exige um maior volume a ser ingerido.

As diferenças entre a Rename e a LMEC demonstradas neste estudo já eram esperadas, pois a primeira é dirigida para utilização em medicina geral e, portanto, a oportunidade de incluir necessidades pediátricas abrangentes é remota. O fato de que muitas formulações presentes na LMEC não podem ser encontradas no mercado farmacêutico brasileiro deve restringir a possibilidade de sua inclusão em uma lista nacional. Contudo, poderia ser desejável que a Rename expressasse claramente a necessidade de medicamentos pediátricos no Brasil a empresas farmacêuticas e autoridades de saúde. Além disso, algumas formulações que não constam na Rename, descritas nas Tabelas 1, 2 e 3, já estão disponíveis nas farmácias particulares brasileiras, como comprimidos entéricos revestidos de valproato de sódio, pamoato de pirantel e suspensões de mebendazol. Seria viável, nesses casos, a disponibilização total dessas formulações nas unidades públicas de saúde caso fossem incluídas na relação da Rename.

Outro aspecto a ser destacado é que quase 70% das formulações que não constam estão relacionadas à concentração e forma farmacêutica, sugerindo que nenhuma questão técnica precisa ser resolvida, apenas a falta de interesse comercial e preocupações de comercialização. Atualmente, as formas farmacêuticas adequadas para aplicação em crianças incluem uma grande variedade de possibilidades, como suspensões, xaropes, soluções, concentrados, grânulos, granulados, pós, comprimidos revestidos e trituráveis e as novas formas de dosagem de rápida desintegração (filmes, pastilhas, comprimidos orodispersíveis (ODT), minicomprimidos, comprimidos mastigáveis), dentre outros.⁴³ A palatabilidade dos medicamentos também é uma área de grande investimento de pesquisa e é reconhecida como um dos fatores mais fundamentais que influenciam na adesão a regimes terapêuticos, principalmente em crianças pequenas.³ Esses avanços tecnológicos precisam ser incorporados a esses produtos em benefício das crianças brasileiras. É notório que a pesquisa, o desenvolvimento e a produção de medicamentos pediátricos - exceto medicamentos para doenças comuns, como infecções leves e medicamentos para asma -, não são objeto de grande interesse para a indústria farmacêutica atualmente. Portanto, iniciativas de órgãos reguladores são fundamentais, por meio de suporte técnico ou financeiro, para pesquisa e desenvolvimento¹ e produção de novas formulações em escala industrial.^{7,22,26,27,33,34} Costa et al., em uma análise de literatura e relatos médicos de pediatras brasileiros, identificaram 126 formulações necessárias no país, e uma grande proporção delas já presentes em outros mercados no exterior.¹⁴ Como no presente estudo, as formulações mencionadas incluíam antimicrobianos, antiasmáticos e analgésicos, medicamentos indispensáveis para quadros clínicos graves como transtornos convulsivos (anticonvulsivantes), doenças cardiovasculares e tuberculose, e também medicamentos para faixas etárias vulneráveis, como os neonatos.

Para abordar o grande número de formulações pediátricas que precisam ser incluídas na RENAME, a elaboração de uma lista específica de medicamentos essenciais para crianças no Brasil parece ser uma solução recomendável. Esse instrumento poderia fazer parte de uma política abrangente para estimular o desenvolvimento e a produção de medicamentos para crianças no país. Como proposto por Beggs et al.,⁴⁴ o desenvolvimento de uma lista de medicamentos pediátricos essenciais possivelmente aumenta a consciência da necessidade de medicamentos e formulações pediátricas específicas e destaca áreas de prioridade em que faltam medicamentos. Proporcionar o acesso a essas formulações segundo a necessidade e promover seu uso racional em crianças são desafios concomitantes a serem abordados pelas políticas de saúde brasileiras.

Financiamento

Universidade Federal do Ceará (UFC, Bolsa de Iniciação Científica).

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Referências

1. World Health Organization (WHO). Medicines: essential medicines. Fact sheet n.º 325. Geneva: WHO; 2010 [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs325/en/index.html>
2. Nunn T, Williams J. Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol*. 2005;59:674-6.
3. Cram A, Breitzkreutz J, Desset-Brèthes S, Nunn T, Tuleu C; European Paediatric Formulation Initiative (EuPFI). Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. *Int J Pharm*. 2009;365:1-3.
4. Yewale VN, Dharmapalan D. Promoting appropriate use of drugs in children. *Int J Pediatr*. 2012;2012:906570.
5. World Health Organization (WHO). WHO policy perspectives on medicines: the selection of essential medicines. Geneva: WHO; 2002 [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s2296e/s2296e.pdf>
6. European Medicines Agency. Report from the Paediatric Committee on its first anniversary. London: European Medicines Agency; 2008 [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pdco/34788408en.pdf>
7. Nunn T. The National Institute for Health Research Medicines for Children Research Network. *Paediatr Drugs*. 2009;11:14-5.
8. Milne CP, Bruss JB. The economics of pediatric formulation development for off-patent drugs. *Clin Ther*. 2008;30:2133-45.
9. Costello I, Long PF, Wog IC, Tuleu C, Yeung V, editores. *Paediatric drug handling*. London: Pharmaceutical Press; 2007.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. Política nacional de medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde; 2001. (Série C. Projetos, Programas e Relatórios, n.º 25)
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2008. (Série B. Textos Básicos de Saúde)
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 7ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série B. Textos Básicos de Saúde)
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME. 8ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2012. (Série B. Textos Básicos de Saúde)
14. Costa PQ, Lima JE, Coelho HL. Prescription and preparation of drugs without adequate formulation for children: a hospital-based study. *Braz J Pharm Sci*. 2009;45:57-66.
15. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:229-35.
16. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64:1111-8.
17. Santos DB, Cruz AA, de Magalhães Simões S, Rodrigues LC, Camargos PA, Coelho HL, et al. Pattern of asthma medication use among children from a large urban center in Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:73-82.
18. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:397-402.
19. Peterlini MA, Chaud MN, Pedreira M da L. Drug therapy orphans: the administration of intravenous drugs in hospitalized children. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2003;11:88-95.

20. Gonçalves AC, Caixeta CM, Reis AM. Analysis of the use of systemic antimicrobial drugs in children and teenagers in two teaching hospitals. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;30:177-82.
21. World Health Organization (WHO). WHO model list of essential medicines for children - 3rd list. Geneva: WHO; 2011 [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2011/a95054_eng.pdf
22. Regulations requiring manufacturers to assess the safety and effectiveness of new drugs and biological products in pediatric patients - FDA. Final rule. *Fed Regist.* 1998;63:66631-72.
23. National Institute of Child Health and Human Development. Pediatric Pharmacology Research Units Network [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.nichd.nih.gov/research/supported/ppru1.cfm>
24. Food and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub. L. No. 105-15, 111 Stat. 2296 (November 21, 1997) [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAAct/SignificantAmendmentstotheFDCAAct/FDAMA/FullTextofFDAMAlaw/default.htm>
25. Buck ML. The FDA Modernization Act of 1997: impact on pediatric medicine. *Pediatr Pharm.* 2000;6.
26. Best Pharmaceuticals for Children Act, Pub. L. No. 107-9, Stat. 1789 (January 4, 2002) [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/UCM049874.pdf>
27. Zajicek A. The National Institutes of Health and the Best Pharmaceuticals for Children Act. *Paediatr Drugs.* 2009;11:45-7.
28. Food and Drug Administration Amendments Act of 2007, Pub. L. No. 110-85, 121 Stat. 823 (September 27, 2007) [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: http://frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/getdoc.cgi?dbname=110_cong_public_laws&docid=f:publ085.110
29. Pediatric Pharmacy Advocacy Group (PPAG) [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.ppag.org/en/art/348/>
30. Koren G, Rieder M, MacLeod SM. The global alliance for pediatric pharmacology: the future is here and now. *Paediatr Drugs.* 2009;11:4-5.
31. Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council of 12 December 2006 on medicinal products for paediatric use and amending Regulation (EEC) No 1768/92, Directive 2001/20/EC, Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. *Official Journal of the European Union* [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2006_1901/reg_2006_1901_en.pdf
32. European Medicines Agency. Paediatric Committee (PDCO) [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: <http://www.emea.europa.eu/htms/general/contacts/PDCO/PDCO.html>
33. Duarte D, Fonseca H. Better medicines in Paediatrics. *Acta Paediatr Port.* 2008;39:17-22.
34. World Health Organization (WHO). Better medicines for children: report by the Secretariat. Sixtieth World Health Assembly. Geneva: WHO; 2007 [acessado em 9 Ago 2012]. Disponível em: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_25-en.pdf
35. Gazarian M. Delivering better medicines to children: need for better integration between the science, the policy, and the practice. *Paediatr Drugs.* 2009;11:41-4.
36. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674-81.
37. Sankar MJ, Agarwal R, Deorari AK, Paul VK. Sepsis in the newborn. *Indian J Pediatr.* 2008;75:261-6.
38. Pandolfini C, Bonati M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur J Pediatr.* 2005;164:552-8.
39. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA.* 2001;285:2114-20.
40. Terrin G, Passariello A, De Curtis M, Manguso F, Salvia G, Lega L, et al. Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics.* 2012;129:e40-5.
41. Pauwels RA, Sears MR, Campbell M, Villasante C, Huang S, Lindh A, et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. *Eur Respir J.* 2003;22:787-94.
42. Berger WE. The use of inhaled formoterol in the treatment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97:24-33.
43. Schirm E, Tobi H, de Vries TW, Choonara I, De Jong-van den Berg LT. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr.* 2003;92:1486-9.
44. Beggs SA, Cranswick NE, Reed MD. Improving drug use for children in the developing world. *Arch Dis Child.* 2005;90:1091-3.