

Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar

Patrícia Quirino da Costa¹, Janete Eliza Soares de Lima², Helena Lutécia Luna Coelho^{2*}

¹Prefeitura Municipal de Fortaleza, ²Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará

Este trabalho teve como objetivo identificar medicamentos cuja forma ou formulação farmacêutica representa um problema em pediatria (Medicamento Problema - MP), bem como analisar as estratégias empregadas pelos médicos, para sua utilização nas crianças e os riscos envolvidos. Trata-se de um estudo descritivo, que tem como base um inquérito com pediatras de um hospital de referência do SUS em Fortaleza-Ceará, conduzido para identificação dos MPs em julho-agosto de 2004; uma análise das prescrições contendo adaptação de formas sólidas e uma observação direta do preparo dos medicamentos, que foram conduzidas em dezembro de 2004 e janeiro de 2005, respectivamente. Os medicamentos foram agrupados pela classificação ATC e pelo cálculo de frequências das variáveis. Os pediatras (N=48, 98%) identificaram: 16 produtos sem forma injetável, 32 injetáveis necessários em concentrações menores e 30 MP sem formulação líquida para uso oral. Foram analisadas 89 prescrições contendo adaptação de formas sólidas, envolvendo 119 itens de medicamentos; todas continham inadequações, sendo a principal a partição de comprimidos. As doses prescritas corresponderam ao preconizado em 33,6% dos casos. Adaptações foram realizadas em local inadequado, por profissional não qualificado e sem as boas práticas. Concluindo, a carência de formulações apropriadas ao uso pediátrico repercute na prática médica e é agravada pela inexistência de condições adequadas para a manipulação de medicamentos por farmacêuticos, nos hospitais brasileiros.

Unitermos: Prescrição pediátrica. Formulações farmacêuticas/adaptações para uso pediátrico. Medicamentos/uso pediátrico. Farmácia hospitalar.

This work aimed to identify medicines whose form or pharmaceutical formula presents a problem to pediatrics (Problem Medication - PM), the strategies employed by doctors to use them in children, and the potential risks involved. Descriptive study: based on a survey with pediatricians from a SUS (Public Health System) reference hospital in Fortaleza-CE (Northeastern Brazil), in order to identify PMs, from July to August 2004; an analysis of prescriptions containing modification of medicines in the solid forms; and a follow-up of medicinal preparations, developed in December 2004 and January 2005, respectively. The medications were grouped by an anatomic, therapeutic and chemical classification and by means of a calculation of variables frequency. The pediatricians (N=48, 98% of the total) identified as PMs: 16 products without an injectable form; 32 in an injectable form that should be presented in lesser concentrations; and 30 without a liquid formula for oral use. Eighty two (82) prescriptions containing modifications of solid forms, involving 111 medicinal items were analyzed, all of which contained inadequacies; the main one being the partition of pills. In 33.6% of the cases, the prescribed doses were in accordance with that generally recommended. The modifications were carried out in inadequate places, by nonqualified professionals and without the use of best practices. The lack of appropriate formulae for pediatric use has an impact on medical practices. It is aggravated by the lack of appropriate conditions for medicines manipulation by pharmacists, in Brazilian hospitals, and this impact involves risks to patients.

Uniterms: Pediatric prescription. Pharmaceutical formulations/ adaptations for pediatrics use. Drugs/ pediatrics use. Hospital pharmacy.

*Correspondência: H. L. L. Coelho. Departamento de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Rua Capitão Francisco Pedro, nº 1210, Rodolfo Teófilo - 60431-327 - Fortaleza - CE, Brasil. E-mail: helenalutecia@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

As crianças apresentam importantes diferenças e alterações na farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos, conforme a idade. Tais mudanças devem ser consideradas no momento da elaboração de esquemas terapêuticos, para que sejam atingidos os efeitos desejados com menor toxicidade. (Pezzani, 1993; Shirkey, 1999; Soldin, Soldin, 2002).

A escassez de medicamentos desenvolvidos para uso em crianças obriga, frequentemente, os prescritores à extrapolação de informações obtidas através de testes em adultos, bem como à adaptação de formulações inadequadas para essa faixa etária (Kauffman, 1998; Christensen, Helms, Chesney, 1999; Grivilov *et al.*, 2000; Cuzzolin, Zaccaron, Fanos, 2003). Consensos de especialistas, estudos observacionais, assim como o uso de preparações magistrais, são estratégias que têm sido empregadas para lidar com essas limitações. (Avenel *et al.*, 2000, Santos, Coelho, 2004, Stepheson, 2006). A carência de evidências seguras e de formulações padronizadas afeta, principalmente, crianças hospitalizadas, particularmente aquelas em unidades de tratamento intensivo, colocando em risco a eficácia e a segurança dos tratamentos. (Conroy, McIntire, Choonara, 1999; Avenel *et al.*, 2000; Conroy *et al.*, 2000, Carvalho *et al.*, 2003; Santos, Coelho, 2006; Pandolfini, Bonati, 2005).

No Brasil, alguns estudos evidenciam a relevância do problema, particularmente no contexto hospitalar, onde o uso de medicamentos não licenciados ou não padronizados para crianças, é uma realidade. (Carvalho *et al.*, 2003; Meiners, Bergsten-Mendes, 2001; Peterlinehaud, Pedreira, 2003; Santos, Coelho, 2008).

Algumas iniciativas importantes vêm sendo desenvolvidas nos Estados Unidos, Europa e Austrália para aumentar a disponibilidade de medicamentos desenvolvidos para crianças, porém seu impacto na prática clínica ainda é muito limitado. (Powell, 2000; Steinbrook, 2002; Lavanderia, 2002).

No que se refere à carência de formulações apropriadas para uso pediátrico, a prescrição de adaptações de forma ou formulação específica para adultos ou para crianças de outro subgrupo etário, traz riscos de inexactidão da dose, contaminação durante a manipulação, perda de estabilidade, incompatibilidades e interações. (Nahata, 1999; 'T Jong, 2003). **A existência de formas farmacêuticas** apropriadas facilita a administração e o cumprimento dos tratamentos e evita perdas desnecessárias, reduzindo os custos em saúde. Uma formulação ideal teria facilidade de preparo pelo farmacêutico e de administração pela enfermeira, concentração e volume suficientes para obtenção

da medida ou da dosagem necessária, sabor agradável e dados científicos que respaldassem o preparo e a determinação do prazo de validade. Preparações líquidas são as mais adequadas para uso em crianças, devido à facilidade de ajuste das doses e das características organolépticas, bem como pela facilidade na deglutição e administração. (Pezzani, 1993; 'T Jong, 2003)

Entretanto, essa não é a realidade da pediatria, dada a carência de formas líquidas, o que se verifica, mais frequentemente, é a adaptação de formas farmacêuticas sólidas para líquidas e a prescrição de formulações magistrais. (Pezzani, 1993).

Nahata (1999) considerou que a alternativa mais indicada para esse caso seria a preparação de formulações extemporâneas, com o uso de excipientes apropriados. No entanto, é difícil assegurar a estabilidade de medicamentos extemporâneos, pela ausência de testes para comprovar sua qualidade, segurança e eficácia (Lavanderia, 2002).

Em amplo estudo realizado na França por Fontan *et al.* (2000), no qual farmacêuticos de 53 hospitais responderam a um questionário sobre o preparo de medicamentos em suas instituições, foi verificado que no ano 1997, foram preparados a partir de princípios ativos um total de 1.155.544 medicamentos para administração em crianças, sendo 968.552 cápsulas e 33.493 formas orais líquidas. Os medicamentos mais frequentes foram: captopril, fludrocortisona, ranitidina, espirolactona e ácido ursodesoxicólico.

Na maioria dos hospitais brasileiros, não existem condições para que o preparo de medicamentos seja feito da maneira adequada. De acordo com as normas nacionais (RDC 214/2006), o preparo de medicamentos em hospitais é de responsabilidade exclusiva do farmacêutico, devendo ser realizado em local apropriado, atendendo às exigências das boas práticas de manipulação (Brasil, 2006). No entanto, conforme Osório e Castilho (2004), apenas 7,2% (12 de 163) das farmácias hospitalares realizam fracionamento de medicamentos e destas, somente 43% atendem, minimamente, às exigências da legislação. O modo como essas deficiências afetam o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas no país é pouco conhecido, sendo este, então, o objeto de estudo do presente trabalho.

MÉTODOS

A investigação foi realizada em hospital pediátrico de referência do SUS, em Fortaleza, Brasil, instituição com 235 leitos, taxa média de ocupação de 111,7% e taxa média de permanência de 13,91 dias de internação. O hospital apresenta 11 enfermarias, divididas em 21 especialidades,

incluindo: clínica geral, clínica cirúrgica, prematuros, infectados, neurocontaminados, otorrino e plástica, cirurgia geral, crianças de 0 a 3 meses, urologia, ortopedia clínica, pacientes infectados, enfermaria geral, calazar, pneumologia, neurocirurgia, neurologia, gastroenterologia, nefrologia, emergência, neonatal e suporte nutricional e prematuro, além da Unidade de Tratamento Intensivo. A instituição conta com 49 pediatras e, vinculados à farmácia hospitalar, 15 farmacêuticos e 7 auxiliares.

O trabalho foi realizado em duas etapas. A primeira relacionada à aplicação dos questionários, no período de julho e agosto de 2004, e a segunda, à análise de prescrições e à observação do preparo dos medicamentos, em dezembro de 2004 e janeiro de 2005.

Trata-se de um estudo descritivo, baseado em inquérito com pediatras da instituição hospitalar, seguido da análise de prescrições contendo adaptação de sólidos para líquidos e do seguimento do preparo desses medicamentos.

No questionário, aplicado a todos os médicos da instituição que concordaram em participar do estudo, as perguntas que se referiam aos medicamentos foram abertas, sendo abordados problemas relativos à carência de formulações e de formas farmacêuticas padronizadas para uso pediátrico. A definição das questões abordadas foi precedida por uma sondagem piloto para identificação dos problemas considerados mais importantes. O questionário da pesquisa foi preenchido pelo próprio clínico no seu local de trabalho, após a assinatura do termo de consentimento, conforme aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição.

Na etapa seguinte do estudo, foram analisadas de duas a treze prescrições por medicamento adaptado da forma sólida para a líquida, originadas em todas as enfermarias, incluindo CTI e UTI. Das prescrições, foram coletados dados sobre idade da criança, peso, identificação e número de medicamentos adaptados (MA) prescritos, dose e procedimentos de preparo indicados. Um total de 89 pacientes teve suas prescrições analisadas, incluindo 43 meninos e 46 meninas, com idade média de 246 dias, variando de 2 meses a 13 anos e peso médio de 5,53 kg, variando de 4,18 a 55 kg.

A identificação e a coleta de dados das prescrições que envolviam adaptação de comprimidos para a forma líquida foram realizadas pelo pesquisador antes da dispensação na farmácia hospitalar. Conforme a prática normal do serviço, os medicamentos eram dispensados em comprimidos na farmácia hospitalar e distribuídos aos postos de enfermagem, onde o preparo era realizado pelas auxiliares de enfermagem.

As sessões de observação foram realizadas em todos

os turnos do hospital e nas diversas enfermarias, incluindo a unidade de tratamento intensivo. Todas as sessões foram realizadas de modo discreto e silencioso, pelo mesmo pesquisador e sem sua interferência, tendo sido registrados em um formulário, os seguintes aspectos: técnica de preparo (fracionamento, trituração, dissolução e solubilização), tipo de recipiente utilizado para a realização dessas operações e atendimento às boas práticas de manipulação.

A partir do questionamento realizado, foi composta uma lista de medicamentos- problema referidos pelos médicos em pediatria e foi realizada a análise da frequência de grupos e subgrupos terapêuticos, expressa em percentuais com o auxílio do software Epi Info 6.04, 2002. Para os medicamentos, empregou-se a Classificação Anatômica, Química e Terapêutica (Anatomical-Therapeutical-Chemical Classification Index – ATC) (WHO, 2004).

Foi calculada a dose atribuída a cada paciente conforme a adaptação orientada na prescrição e esta foi comparada à dose preconizada na literatura, considerando-se idade e peso da criança (Taketomo, Hodding, Kraus 2001/2002; Pharmacist's Drug, 2001; Brasil, 2002). Os procedimentos de preparo dos medicamentos também foram comparados àqueles normatizados pela resolução N° 33, de 19 de abril de 2000, que estabelece as boas práticas de manipulação, a serem realizadas em área específica da farmácia hospitalar, destinada à manipulação de medicamentos, por um farmacêutico responsável ou sob sua supervisão imediata e seguindo procedimentos operacionais padronizados (Brasil, 2001). A verificação da ocorrência das preparações farmacêuticas no mercado brasileiro foi feita através de pesquisa no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (2005/06/07), no Formulário Terapêutico do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Secretaria de Saúde do Estado do Ceará (Brasil, 2002) e no Bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil, 2005). As informações sobre presença em outros mercados foram colhidas no Pediatric Dosage Handbook (2002).

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 perguntas formuladas. Na sondagem-piloto, os problemas mais citados pelos entrevistados como pertinentes à carência de formulações padronizadas para crianças foram: ausência de formulações líquidas, inexistência de injetáveis necessários, injetáveis com concentrações elevadas e presença de aditivos capazes de desencadear alergias a partir da composição de alguns medicamentos.

Na Tabela I são apresentados os medicamentos re-

feridos pelos médicos como inexistentes na forma líquida para uso oral no mercado brasileiro, embora necessários, sendo os mais frequentes: captopril (41,67%), furosemida (29,17%), digoxina (14,58%), espironolactona (10,42%) e hidroclorotiazida (8,33%). Vale esclarecer que a digoxina em apresentação oral não está padronizada no hospital, mas o elixir pediátrico é comercializado no Brasil.

Os grupos terapêuticos mais envolvidos, conforme a classificação ATC, foram: diuréticos (52,08%), agentes que atuam sobre o sistema renina-angiotensina (41,67%), tratamentos de doenças cardíacas (14,58%), corticosteróides para uso sistêmico (14,58%) e antibacterianos de uso sistêmico (10,42%); já os subgrupos terapêuticos predominantes foram: inibidores da enzima de conversão do sistema renina-angiotensina isolados (41,67%), diuréticos de alça ascendente (29,17%), glicosídeos cardíacos (14,58%), corticosteróides para uso sistêmico isolados (14,58%), agentes poupadores de potássio (10,42%) e diuréticos de alça descendente (10,42%).

Foram referidos pelos médicos, os nomes de 16 medicamentos que não existiriam no Brasil na forma injetável, embora fossem considerados necessários, sendo os mais frequentemente citados: paracetamol (39,58%), espironolactona (12,5%), amoxicilina (12,5%), captopril (8,33%), e digoxina (4,17%), protamina (2,08%), lorazepam (2,08%), diclofenaco (2,08%). Aplicando-se a classificação ATC, os grupos terapêuticos mais envolvidos foram: analgésicos (39,58%), diuréticos (18,75%), antimicrobianos de uso sistêmico (16,67%) e antimicobacterianos (10,42%); já os subgrupos terapêuticos foram: outros analgésicos e antipiréticos (39,58%), agentes poupadores de potássio (12,5%), penicilinas - antibacterianos β -lactâmicos (12,5%) e medi-

camentos para o tratamento da tuberculose (10,42%). Os fármacos mais frequentemente citados foram: paracetamol (39,58%), espironolactona (12,5%), amoxicilina (12,5%), captopril (8,33%), hidroclorotiazida (6,25%), digoxina, rifampicina, isoniazida e carbamazepina (4,17% cada).

Foram referidos pelos médicos (N=48) 32 medicamentos de uso injetável que, segundo eles, deveriam existir em menores concentrações, sendo os mais frequentes: anfotericina B (16,57%), vancomicina (14,58%), fenitoína (12,50%), dipirona, fenobarbital e ranitidina (10,42%), penicilina cristalina e amicacina (8,33%).

No Quadro I, estão listados todos os medicamentos adaptados da forma sólida para líquida, cujo preparo

QUADRO I – Listagem de medicamentos adaptados da forma sólida para líquida durante o período do estudo – Fortaleza (CE), dezembro/2004 – janeiro/2005

Medicamento Adaptado	
Ácido fólico	Espironolactona
Ácido fólico	Fenobarbital
Ácido ursodesoxicólico	Furosemida
Alopurinol	Hidroclorotiazida
Captopril	Isoniazida
Carbamazepina	Mercaptopurina
Carbonato de cálcio	Nifedipino
Cetoconazol	Prednisona
Clobazan	Prometazina
Cloroquina	Ranitidina
Digoxina	Varfarina sódica
Dexametasona	Vigabatrina

TABELA I - Medicamentos inexistentes na forma farmacêutica líquida no Brasil e necessários, segundo os médicos entrevistados – Hospital de Referência/Fortaleza (CE), julho - agosto/2004

Medicamento*	Frequência (%) (n=48)
Captopril	20 (41,67%)
Furosemida	14 (29,17%)
Digoxina	7 (14,58%)
Espironolactona	5 (10,42%)
Hidroclorotiazida, prednisona	4 (8,33%)
Omeprazol, aciclovir	3 (6,25%)
Cloreto de potássio, griseofulvina, fludrocortisona, levotiroxina, cetoconazol	2 (4,17%)
Ácido ursodesoxicólico, propranolol, clofibrato, nitrofurantoína, hidrocortisona, benzilpenicilina, penicilina procaína, oxacilina, ceftriaxona, isoniazida, carbamazepina, ácido valpróico, vigabatrina, topiramato, diazepam, amitriptilina e ivermectina	1 (2,08%)

* Ácido ursodesoxicólico, clofibrato, 9- α -fluohidrocortisona, penicilina procaína e omeprazol não são licenciados para o uso em crianças. Ácido valpróico, carbamazepina, cloreto de potássio, digoxina e nitrofurantoína são comercializados no Brasil, na forma líquida para uso oral, porém não estavam disponíveis nessa apresentação no hospital.

foi acompanhado nos postos de enfermagem, sendo os mais prescritos: espironolactona (15,13%), ácido fólico (10,08%), captopril (9,24%), carbamazepina (7,56%) e furosemida (7,56%).

De acordo com a Tabela II, os medicamentos mais prescritos em subdoses foram: espironolactona, captopril e furosemida; enquanto que os medicamentos mais prescritos em sobredoses foram: ácido fólico, carbamazepina, captopril, carbonato de cálcio e digoxina. O cálculo das doses prescritas, considerando-se o fracionamento e a dissolução recomendados, evidenciou que em apenas 33,6% dos casos (40 de 119 medicamentos) a dosagem final correspondia ao preconizado na literatura. Em 77 casos as dosagens não corresponderam ao recomendado, sendo 22,7 % subdoses e 39,5 % sobredoses; em 5 casos não foram encontradas doses pediátricas. A maioria das sobredoses ocorreu entre os lactantes, afetando 49 crianças do grupo (55% do total de pacientes envolvidos na observação).

Em 90 casos (75,63% das 119 adaptações), o veículo indicado na prescrição era inadequado. O restante

das soluções preparadas com os comprimidos triturados era descartado após o uso, com exceção do captopril e espironolactona, cuja solução aquosa era acondicionada em frasco comum e armazenada em geladeira ou à temperatura ambiente, sem rotulagem adequada, para novo uso. De acordo com a literatura, a espironolactona deve ser armazenada em vidro âmbar, e o captopril é instável em solução aquosa. (Pharmacist's, 2001).

O preparo dos medicamentos nos postos de enfermagem do hospital era realizado em local aberto, sem restrição quanto às pessoas que ali circulavam, com uma pia utilizada para lavagem de mãos e utensílios; a geladeira existente não era de uso exclusivo para a guarda de medicamentos; o preparo dos medicamentos era realizado, por auxiliar de enfermagem, sem a supervisão do farmacêutico, em cima de uma bancada de uso comum e sem a utilização de equipamentos de proteção individual (máscara, gorro, bata e luvas). Os problemas observados durante o fracionamento e o preparo das adaptações prescritas para os MP são apresentados na Tabela III.

TABELA II - Distribuição das doses prescritas dos Medicamentos Adaptados comparada às doses recomendadas na literatura (Total de 89 prescrições com adaptação, Fortaleza-CE, dez 2004-jan 2005)

Medicamento prescrito	Total de prescrições com adaptação (%)	N (%) de doses fora do padrão	Intensidade da sub ou sobredosagem (%)
Captopril	11	5 (45,45)	-3,47 a -80,77
		6 (54,54)	+2,89 a +50
Espironolactona	20	11(55)	-28,57 a -80,42
		3 (15)	+1,63 a +86,57
Furosemida	9	4 (44,44)	-50 a -53,85
		2 (22,22)	+263,63 a +277,36
Digoxina	6	1 (16,7)	- 17,69
		4 (66,7)	+6,83 a 1125
Hidroclorotiazida	2	1 (50)	+1,63
Prednisona	5	4 (80)	+8,7 a +100
Ácido fólico	11	11(100)	+25 a 200
Carbonato de cálcio	8	5 (62,5%)	+50 a + 500
Carbamazepina	9	7 (77,78)	+50 a +92,31
Prometazina	3	1 (33,3)	+20,19
		2 (66,67)	-20,89 a +47,92
Fenobarbital	2	2 (100)	+38,27 a -40,48
Dexametasona	5	1 (20)	-16,67
Isoniazida	3	1(33,3)	+4,21
Ranitidina	2	1(50)	+76,89
Ácido ursodesoxicólico	2	1(50)	+49,25

TABELA III - Problemas observados durante o preparo dos MP sólidos, em posto de enfermagem (Fortaleza-CE, dezembro/2004 a janeiro/2005)

Problemas observados referentes ao uso de	Descrição	N (%)	Total de observações
Instrumentos de partição dos comprimidos	Mãos e luvas	12 (13,95%)	86 (100)
	Mãos e unhas	60 (69,77%)	
	Mãos e lâminas	14 (16,28%)	
	Cabo da colher	19 (20,88%)	
Utensílios utilizados na trituração	Seringa plástica	20 (21,99%)	91 (100)
	Embolo da seringa	21 (23,06%)	
	Pistilo de ferro	31 (34,07%)	
	Copo descartável	30 (32,97%)	
Recipientes utilizados na trituração	Copo medida	21 (23,07%)	91 (100)
	Embalagem plástica da seringa	09 (9,89%)	
	Pilão de ferro	31 (34,07%)	

DISCUSSÃO

A receptividade a essa investigação por parte dos médicos da instituição pesquisada, com apenas uma recusa em responder ao questionário, sugere a compreensão da relevância do problema e da necessidade de intervenções que possam dar maior segurança à prática clínica em pediatria, no que se refere ao uso de medicamentos.

A carência de formulações de uso oral, a falta de injetáveis ou de injetáveis com dosagem adequada, a presença na composição de produtos farmacêuticos de aditivos capazes de causar eventos adversos em pacientes, as dificuldades na obtenção de informações sobre dosagens de uso pediátrico foram os problemas mais citados pelos entrevistados na sondagem realizada.

A inexistência de formulações líquidas para uso oral de vários medicamentos foi o problema mais citado nas entrevistas; contudo, 5 dos medicamentos referidos como inexistentes nessa forma farmacêutica já são comercializados no Brasil, mas não eram disponibilizados no hospital à época da pesquisa (ácido valpróico, carbamazepina, cloreto de potássio, digoxina e nitrofurantoína (Tabela I); e dois (cloreto de potássio e nitrofurantoína) estavam disponíveis na instituição pesquisada, mas essa disponibilidade não era conhecida pelos prescritores. Outros medicamentos, como ácido ursodesoxicólico, biclofibrato, fludrocortisona, penicilina procaína e omeprazol foram citados como necessários na forma líquida, embora sejam medicamentos não licenciados para uso em crianças, mesmo em outros países (Pharmacist's, 2001). No caso das penicilinas, também citadas, existe no mercado brasileiro amoxicilina suspensão oral e fenoximetilpenicilina (penicilina V) em

frasco com suspensão oral, como alternativas terapêuticas. Benzilpenicilina procaína não ocorre na forma líquida e não parece haver possibilidade técnica do uso oral desse medicamento; o produto é formulado para prover absorção lenta exclusiva por via intramuscular (IM).

O medicamento mais citado pelos médicos, como necessário e não disponível na forma líquida para uso oral, foi o captopril. Tanto no Brasil, como em outros países, o captopril encontra-se disponível apenas na forma farmacêutica de comprimidos, devido a aspectos químicos que dificultam a sua estabilidade em solução. (Pharmacist's, 2001).

Já o fármaco mais referido como não disponível no Brasil na forma injetável, embora seja considerado necessário, foi o paracetamol (frequência = 19; 39,58%). A necessidade de antitérmicos injetáveis, manifesta pelos pediatras, pode ser verificada em outros dois estudos realizados na mesma instituição, na qual se verificou uma elevada prevalência de uso da dipirona injetável, visto ser este o único antitérmico disponível nessa forma farmacêutica no Brasil. (Gondim, 2003; Santos *et al.*, 2008).

Medicamentos já comercializados no Brasil na forma injetável e também disponíveis no hospital, como diclofenaco e digoxina, foram citados por alguns entrevistados como não existentes nessa forma farmacêutica. Também foram citados como inexistentes e necessários na forma injetável, protamina e lorazepam, que são medicamentos não licenciados para uso em crianças no Brasil, nem nos Estados Unidos nem em outros países (Pharmacist's, 2001). Lorazepam injetável não é comercializado no Brasil, mesmo para adultos, enquanto protamina injetável, sim.

O grupo terapêutico dos diuréticos foi o segundo em ordem de frequência de necessidade da forma injetável e o

primeiro em termos da forma líquida para uso oral. Nesse grupo, os medicamentos mais frequentes foram espirolactona, hidroclorotiazida, e furosemida, este último apenas na forma oral. A furosemida foi o fármaco mais citado como não disponível na formulação líquida oral para criança. Em verdade, a solução oral de 10 mg/mL tem registro na ANVISA, mas não é comercializada atualmente e nem faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Brasil, 2002). Em outros mercados, existem formulações líquidas de furosemida em baixas concentrações, facilitando a administração em neonatos e crianças pequenas (Brasil, 2002). Por sua vez, a espirolactona é comercializada no Brasil, com indicação pediátrica, na forma de comprimidos e comprimidos revestidos. Na maioria dos países, esse medicamento é manipulado como preparação extemporânea; porém, já existe em alguns mercados a suspensão oral em várias concentrações, favorecendo o tratamento de prematuros e neonatos (Brasil, 2002). Já a hidroclorotiazida, registrada no Brasil para adultos e crianças, só existe em nosso mercado na forma de comprimido; enquanto em outros países, é ofertada também como solução oral de uso pediátrico.

Dentre os medicamentos utilizados no tratamento sintomático de insuficiência cardíaca congestiva, a digoxina foi o mais referido pelos pediatras como não disponível na forma líquida; entretanto, no Brasil, são comercializados o elixir e a solução oral para crianças, com concentrações semelhantes às existentes em outros países, além de estar disponível na apresentação de gotas na RENAME.

A prednisona, no Brasil, só é encontrada para uso pediátrico na forma de comprimidos e comprimidos revestidos; enquanto no exterior (Brasil, 2002), é comercializada também em forma de xarope ou de solução de uso oral com concentrações variadas. Isso seria menos problemático, se a alternativa terapêutica e pró-fármaco prednisolona, comercializada em nosso país em formulação líquida, constasse na RENAME. Atualmente, esta inclui apenas a prednisona em comprimidos de 5 e 20 mg. (Brasil, 2002).

Tais resultados revelam a carência de informações dos entrevistados sobre a disponibilidade de medicamentos na instituição, no SUS e no mercado brasileiro, sendo necessário investigar que fatores dificultam o acesso a essas informações, já que são quase sempre de domínio público. De qualquer modo, iniciativas simples por parte inclusive dos farmacêuticos hospitalares podem e devem ser tomadas, no sentido de facilitar a atualização dos médicos a esse respeito. Diversos trabalhos têm evidenciado as limitações de conhecimento dos prescritores no que se refere a medicamentos, e apontado dentre os fatores responsáveis por essas limitações, deficiências no ensino da

farmacologia clínica e da terapêutica nas escolas médicas ('T Jong, 2003). É evidente, também, a sobrecarga de trabalho desses profissionais, bem como o desinteresse pelos aspectos farmacêuticos dos tratamentos, além de uma atitude pouco crítica relacionada às informações veiculadas pelos laboratórios farmacêuticos (Steinbrook, 2002).

A partir da premente necessidade de formulações farmacêuticas adequadas, é importante ressaltar que não se justifica a inexplicável disparidade existente entre a oferta de produtos, no Brasil e em outros países, no que se refere às formulações pediátricas, evidenciando a necessidade de ações positivas a esse respeito. A inclusão de tais formulações na RENAME poderia ser uma estratégia para motivar o interesse dos laboratórios farmacêuticos, uma vez que isso representaria uma garantia de mercado substancial. Caberia ao Ministério da Saúde, em conjunto com a ANVISA, estabelecer uma política específica de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos para crianças, bem como fomentar a pesquisa clínica em pediatria, tal como vem ocorrendo nos Estados Unidos, Europa e Austrália (Steinbrook, 2002).

Como referido anteriormente, dentre os problemas mais citados na sondagem inicial realizada com os pediatras, destacou-se a dificuldade em obter informações sobre dosagem para crianças. Esse problema foi evidenciado, na prática, pela análise das doses prescritas e pela comparação com a literatura, tendo por base o registro da idade e do peso no prontuário da criança registrados no prontuário. Os resultados mostraram que apenas 33,6% das crianças receberam doses em conformidade com o preconizado na literatura científica, 39,5% receberam sobredoses e 22,7% subdoses. Dentre os medicamentos prescritos em sobredoses, digoxina e carbamazepina são substâncias de baixo índice terapêutico, representando um grave risco de intoxicação seu emprego em doses elevadas. A ocorrência de subdoses no tratamento de crianças hospitalizadas também é extremamente preocupante, tendo em vista o risco de agravamento do quadro clínico. Conforme Kaushal *et al.* (2008), erros de medicação são comuns em pacientes pediátricos hospitalizados e dentre estes, os erros de dosagem são os mais frequentes, correspondendo a cerca de 28 % do total de erros. Os mesmos autores referem também que a taxa de Eventos Adversos Potenciais é maior para os erros de dosagem, em relação aos outros tipos de erro (48% dos eventos adversos potenciais), sendo mais elevada em neonatos.

Para o referido subgrupo pediátrico, a carência de evidências seguras e de formulações adequadas é maior ainda, justificando a extrapolação de informações e a adaptação de preparações farmacêuticas (Bonati, 1994; Rodriguez, Roberts, Murphy 2001). Com relação a esse

aspecto, em um estudo prospectivo realizado na mesma instituição hospitalar que a presente investigação (Santos, Coelho 2006), verificou-se uma incidência cumulativa de Reação Adversa a Medicamento maior entre os pacientes que receberam medicamentos com dose/frequência *off label*, isto é, distintos do descrito na bula (I 12,5%; Risco relativo 1.36; 95% CI 1.05, 1.77). Outros estudos também apontam a associação positiva entre uso *off label* e eventos adversos em pediatria (33,35), o que reforça a necessidade de mais ensaios clínicos na população pediátrica e esforços a fim de garantir que as prescrições para crianças sejam baseadas em evidências documentadas de segurança e eficácia (Santos, Coelho, 2006). Estudos que avaliam intervenções voltadas para a prevenção de Erros de Medicação no contexto hospitalar têm evidenciado a importância da participação do farmacêutico, particularmente daqueles com formação clínica, na redução dos erros (Fortescue *et al.*, 2003). Cabe ao farmacêutico, avaliar a prescrição antes do preparo e fazer as devidas correções, além de informar aos médicos sobre os problemas encontrados e a maneira de evitá-los (Koren, Haslam, 1994). No Brasil é atribuição inerente ao farmacêutico, avaliar a prescrição quanto à concentração e compatibilidade físico-química dos componentes, dose e via de administração, forma farmacêutica e o grau de risco (Brasil, 2007).

É possível que eventos adversos associados aos erros observados no presente trabalho estejam sendo detectados pelo programa de farmacovigilância do hospital e encaminhados à ANVISA, visto tratar-se de um hospital sentinela. Dentro dos objetivos de tal programa, encontra-se a promoção do uso adequado de medicamentos, o que é fundamental para que esses riscos sejam minimizados. O fato das prescrições conterem o modo de preparo, ao invés da dosagem do medicamento, sugere a inexistência de práticas adequadas de manipulação de formulações extemporâneas no hospital, atividade indispensável em instituição dessa natureza. Tal realidade é comum no Brasil, onde a maior parte das farmácias hospitalares não conta com infra-estrutura para manipulação de medicamentos (Osório de Castro, Castilho, 2004). A ocorrência da manipulação fora do ambiente da farmácia, por profissional não habilitado e sem supervisão do farmacêutico, pode levar a erros na dosagem final administrada e a contaminações de diversas ordens (Pezzani Valenzuela, 1993). Em que pese às dificuldades existentes, cabe ao profissional farmacêutico, dentro das instituições onde trabalha, zelar pelo uso adequado de medicamentos em toda a sua extensão, atuando com competência técnica, como parte da equipe de saúde e reivindicando junto aos gestores, condições adequadas de trabalho.

CONCLUSÃO

A carência de medicamentos adequados para uso em crianças, no Brasil, envolve ampla gama de produtos de grande utilidade clínica e constitui um problema de saúde pública. Vários dos produtos necessários já são comercializados em outros países, o que evidencia a urgência de políticas específicas para o setor. Aos problemas comuns a outros países, somam-se deficiências na formação e informação dos pediatras em aspectos essenciais ao uso seguro de medicamentos, carências estruturais das farmácias hospitalares e atuação insatisfatória dos farmacêuticos. Tal realidade expõe os pacientes pediátricos a riscos inaceitáveis, passíveis de prevenção. Constata-se a necessidade de uma ação concentrada de diversas instituições e órgãos públicos, bem como de profissionais que lidam com a saúde da população infantil no país, para assegurar às crianças um patamar de segurança no uso de medicamentos, no mínimo, equivalente ao já alcançado para a população adulta.

AGRADECIMENTOS

À Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) pela bolsa de Mestrado concedida a Patrícia Quirino da Costa.

REFERÊNCIAS

- 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, n.2, p.143-147, 2000.
- BONATI, M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. *J. Clin. Pharmacol.*, v.34,n.4, p.300-305, 1994.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Portaria n° 1.587, de 3 de setembro de 2002*. Estabelece a Adoção da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>>. Acesso em: 19 Dez. 2006.
- 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 n° 214, de 12 de dezembro de 2006*. Estabelece as boas práticas de manipulação. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>>. Acesso em: 19 Dez. 2006.

- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC n.º 67, de 08 de outubro de 2007. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Disponível em: <<http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>>. Acesso em: 12 Ago. 2008.
- 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. Pediatr.*, v.79, n.5, p.397-402, 2003.
- CHRISTENSEN, M. L.; HELMS, R. A.; CHESNEV, R. W. Is pediatric labeling really necessary? *Pediatrics*, v.104, n.3, p.593-597, 1999.
- CONROY, S.; MCINTYRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal*, v.80, n.2, p.F142-F145, 1999.
- CONROY, S.; CHOONARA, I.; IMPICCIATORRE, P.; MOHN, A.; ARNELL, H.; RANE, A. *et al.* Survey of unlicensed and off label drug use paediatric wards in European countries. *BMJ*, v.320, n.7227, p.78-82, 2000.
- CUZZOLIN, L.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. *Fund. Clin. Pharmacol.*, v.17, n.1, p.125-131, 2003.
- FORTESCUE, E. B.; KAUSHAL, R.; LANDRIGAN, C. P.; McKENNA, K. J.; CLAPP, M. D.; FEDERICO, F.; GOLDMANN, D. A.; BATES, D. W. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*, v.111, n.4 pt. 1, p.722-729, 2003.
- FONTAN, J. E.; COMBEAU, D.; BRION, F. Lês préparations pédiatriques dans lês hôpitaux français. *Arch. Pédiatr.*, v.7, n.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, n.8, p. 595-597, 2000.
- GONDIM, A. P. S. *Tratamento da febre em crianças de Fortaleza: uma descrição*. 1998. Fortaleza, 1998. 136 p. [Dissertação de Mestrado. Departamento de Saúde Comunitária. Universidade Federal do Ceará].
- KAUSHAL, R.; BATES, D. W.; LANDRIGAN, C.; McKENNA, K.; CLAPP, M. D.; FEDERICO, F.; GOLDMANN, D. A. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*, v.285, n.16, p. 2114-2120, 2008.
- KAUFFMAN, R. E. Drug safety, testing and availability for children. *Child. L. R. J.*, v.18, n.2, p.27-34, 1998.
- KOREN, G.; HASLAM, R. H. Pediatric medication errors: predicting and preventing tenfold errors. *J. Clin. Pharmacol.*, v.34, n.11, p.1043-1045, 1994.
- LAVANDERIA, A. Orphan drugs: legal aspects, current situation. *Haemophilia*, v.8, n.3, p.194-198, 2002.
- MEINERS, M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças: como avaliar a qualidade. *Rev. Assoc. Med. Brasil*, v.47, n.4, p.332-337, 2001.
- NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. *Pediatrics*, v.104, n.3, p.607-609, 1999.
- OSÓRIO DE CASTRO, C. G. S.; CASTILHO, S. R. *Diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil*. Rio de Janeiro: ENSP/Fiocruz, 2004. 150 p.
- PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. *Eur. J. Pediatr.*, v.164, n.9, p.552-558, 2005.
- 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. Latinoam. Enfermagem*, v.11, n.1, p.88-95, 2003.
- PEZZANI VALENZUELA, M. Manejo de medicamentos en lactentes y niños. In: GONZÁLEZ ZANINI, R. (Ed.). *Fundamentos de farmacia clínica*. Santiago: Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Universidad de Chile, 1993. p. 253-263.
- Pharmacist's Drug Handbook. [S.l.]: American Society of Healthy-System Pharmacists, Springhouse Corporation, 2001. 1282 p.
- POWELL, M. Licensing new antibacterial agents: a European perspective. *Int. J. Antimicrob. Agents*, v.16, n.3, p.199-203, 2000.

- RODRIGUEZ, W.; ROBERTS, R.; MURPHY, D. Adverse drug events in children: the US food and drug administration perspective. *Cur. Ther. Res.*, v.62, n.10, p.711-723, 2001.
- SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Adverse drug reactions in pediatrics: a systematic review of prospective studies. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.*, v.4, n.4, p.341-349, 2004.
- SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, v.15, n.9, p.635-640, 2006.
- SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L.; CLAVENNA, A.; BONATI, M. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, v.64, n.11, p.1111-1118, 2008.
- 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.
- STEINBROOK, R. Testing medication in children. *N. Eng. J. Med.*, v.347, n.18, p.1462-1469, 2002.
- STEPHENSON, T. The medicines for children agenda in the UK. *British J. Clin. Pharmacol.*, v. 61, n.6, p. 716-719, 2006.
- TAKETOMO, C. K.; HODDING, J. H.; KRAUS, D. M. *Pediatric dosage handbook*. 8.ed. [S.l.]: Lexi-Comp Inc Hudson, American Pharmaceutical Association, 2001-2002. 1302 p.
- '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, n.10, p.701-705, 2003.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC Index 2004*. Disponível em: <<http://www.whocc.no/atcddd>>. Acesso em: 29 Fev. 2004.

Recebido para publicação em 15 de maio de 2007.
Aceito para publicação em 10 de novembro de 2008.