

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
**SERVIÇO DE PEDIATRIA**

**Uso não aprovado e não padronizado de medicamentos em  
enfermaria pediátrica e associação com sazonalidade**

**ALÍCIA DORNELES DORNELLES**

**Porto Alegre**

**2016**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

**SERVIÇO DE PEDIATRIA**

**Uso não aprovado e não padronizado de medicamentos em  
enfermaria pediátrica e associação com sazonalidade**

**Trabalho de Conclusão de Residência Médica em Pediatria**

**ALUNA: ALÍCIA DORNELES DORNELLES**

**ORIENTADORA: PROF<sup>a</sup> DR<sup>a</sup> CLARISSA GUTIERREZ CARVALHO**

**Porto Alegre**

**2016**

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Profa. Clarissa, pela paciência de ensinar e repetir quantas vezes for necessário;

Ao grupo de pesquisa, Lisiane, Lucian, Patrícia e Tiago, que ajudaram em todas as etapas da elaboração desse trabalho;

À minha mãe, Beatriz, por ser sempre uma das revisoras de tudo que escrevo, mesmo não sendo de sua área;

Aos pacientes pediátricos, motivo maior deste estudo e razão de gratificação constante.

## RESUMO

A prescrição não padronizada (NP) ou não aprovada (NA) de medicamentos é comum em Pediatria e não constitui prática negligente, pois pode ser necessária para proporcionar tratamento para o paciente, já que muitas vezes não há alternativas aprovadas. Isso indica provável avaliação inadequada no processo de registro dos mesmos. Objetivo: determinar a frequência atual de uso NA e NP de medicamentos em crianças de um mês a 12 anos incompletos internados em unidade de internação pediátrica (UIP) de hospital universitário, bem como o porquê de serem classificadas como tal (idade, dose, apresentação, frequência, via, indicação), que fatores justificam sua utilização e se há associação desse tipo de prescrição com a sazonalidade. Metodologia: Estudo transversal, observacional, retrospectivo, realizado através da revisão por sete dias das prescrições dos pacientes admitidos em UIP em agosto de 2014 e janeiro de 2015. Cada medicação prescrita foi avaliada com relação à aprovação e padronização do uso, por consulta ao site da FDA (NP, NA ou aprovado). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Prematuridade (PMT), necessidade de internação em UTI e tempo de permanência foram usados como fatores associados ao uso NP/NA. Análise dos resultados foi realizada com Teste t de Student, Mann-Whitney, qui-quadrado e Kruskal-Wallis. Resultados: Incluídos 157 pacientes, 84 do sexo masculino, 26 PMT (122 com dados disponíveis). A mediana de idade foi 18 meses e de permanência foi 24 dias. Foram identificados 1328 itens de prescrição (média de 8,4 itens/paciente) e apenas dois pacientes sem usos NP/NA. Identificaram-se 27% de prescrições NA e 44,6% de NP no inverno e 29,6% de NA e 45,1% de NP no verão. Computaram-se 188 medicações, sendo as mais prescritas Paracetamol (11%) e Dipirona (9,5%). Houve diferença entre os grupos inverno e verão apenas para NP para dose (1 vs 2,  $p=0,004$ ). A mediana de prescrições NA/NP foi maior no grupo que necessitou internação em UTIP em ambas as estações (7 vs 4,  $p=0,015$  no inverno e 9 vs 4,  $p<0,001$  no verão). Os pacientes que permaneceram internados por mais de 24 dias apresentaram

mediana de prescrições NA/NP maior do que o grupo internado por menos tempo (4 vs 6,  $p=0,007$  no inverno e 4 vs 9  $p<0,001$  no verão). Conclusão: Uso "não apropriado" de medicamentos em crianças no nosso meio está de acordo com a literatura mundial e aparentemente não sofre influência da sazonalidade. Os pacientes mais frequentemente expostos a prescrições NA/NP foram aqueles com necessidade de internação em UTIP e maior tempo de permanência. Esses parâmetros podem sugerir associação da prescrição NA/NP com pacientes com doenças mais graves. Os pacientes prematuros apresentaram padrão semelhante de prescrição quanto a medicamentos NP/NA, em relação aos não prematuros, provavelmente devido a pouca representatividade na nossa amostra. É possível que a maior não padronização para a apresentação nesse estudo seja relacionada à utilização de outras formulações em âmbito nacional. Isso leva à necessidade de avaliação dentro de bulário brasileiro (ANVISA) para mais conclusões.

Palavras-chave: medicamentos pediátricos. Off label. Uso não licenciado.

## ABSTRACT

Unlicensed or off label prescriptions are common in all pediatric settings and are not considered negligent practice, as an approved option is often unavailable. This is related to inadequate process for registration of new drugs. Objective: to assess the actual prevalence of off label (OL) and unlicensed (UL) prescriptions in children from one month to 12 years old in a general ward pediatric ward of a university hospital, as well as to explain why they were classified as that (by age, dosage, presentation, frequency, indication and via) and which factors influenced their utilization, including seasonal patterns. Methods: Observational, transversal, retrospective study. The prescriptions issued to all patients admitted to the general pediatric nursery over a week period in August, 2014 and one in January, 2015, were assessed. Each medication prescribed was categorized according to FDA approval, based on its website. The ethical committee of the Hospital approved the study. Prematurity (PMT), need of intensive care (IC) and length of hospitalization were considered potential factors related to more UL or OL prescribing. Statistical analysis was performed using t Student Test, Mann-Whitney test, chi-square test and Kruskal-Wallis test. Results: Our data included 157 patients, 84 male children, 26/122 PMT patients. Median age was 18 months and median length of stay was 24 days. We identify 1328 items of prescription (8.4 items/patient) and only two patients without UL or OL uses. The prevalence of UL drugs was 27% and of OL drugs was 44.6% during winter and 29.6% of UL and 45.1% of OL during summer. A total of 188 different medications were prescribed. Acetaminophen (11%) and dipyron (9.5%) were the most prescribed drugs. There was difference between summer and winter patients' prescriptions only regarding OL for dosage (1 x 2,  $p=0.004$ ). The median number of prescription OL/UL was higher in patients who needed PICU in both seasons (7 x 4,  $p=0.015$  for winter and 9 x 4,  $p<0.001$  for summer). Patients who need hospitalization for more than 24 days has shown higher median of OL/UL prescriptions than the group of shorter length of stay (4 x 6,  $p=0.007$  in winter and 4 x 9,  $p<0.001$  in summer). Conclusions: The use OL/UL of drugs in children in our sample is similar to international studies, and apparently not related to seasonal patterns.

Patients more frequently exposed to UL/OL drugs were those who needed IC and had higher length of hospitalization. These data may suggest association between UL/OL prescription and more severe disease. Premature patients present similar pattern of prescription concerning OL/UL drugs than non-premature ones, probably due to the low representativeness of this group in our sample. The high prevalence of OL for presentation drugs in this study possibly is related to different formulations standards in Brazil, requiring evaluation of our data in a national classification (ANVISA) for further conclusions.

**Keywords: off-label. Pediatric drugs. Unlicensed.**

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução</b>	<b>9</b>
<b>2. Justificativa</b>	<b>14</b>
<b>3. Objetivos e Hipótese</b>	<b>15</b>
3.1. Hipótese em estudo	15
3.2. Objetivo Geral	15
3.3. Objetivos Específicos	15
<b>4. Casuística</b>	<b>16</b>
4.1. Delineamento do estudo	16
4.2. População em estudo	16
4.3. Critérios de exclusão	16
4.4. Tamanho da amostra	17
<b>5. Métodos</b>	<b>18</b>
5.1. Ferramentas de pesquisa	18
5.2. Variáveis do estudo	18
5.3. Logística	18
5.4. Considerações estatísticas	19
5.5. Considerações éticas	20
<b>6. Resultados</b>	<b>21</b>
<b>7. Discussão</b>	<b>28</b>
<b>Referências</b>	<b>34</b>
<b>Anexo 1 – Ficha Clínica</b>	<b>39</b>
<b>Anexo 2 – Ficha Medicamentosa</b>	<b>40</b>



## 1. Introdução

O processo de regulamentação e licenciamento de medicamentos se deu após o acontecimento de algumas tragédias, como a síndrome do bebê cinza após tratamento com cloranfenicol, e focomelia em bebês expostos a talidomida in útero<sup>1</sup>. Os conceitos de uso não padronizado de medicamentos em crianças e uso não aprovado de medicamentos podem variar de acordo com os autores.

De um modo geral, o uso “não aprovado” de medicamentos é definido por medicamentos manufaturados ou modificados no hospital<sup>2</sup>, produtos químicos usados como medicamentos, como hidrato de cloral, zinco e cobre e alguns agentes considerados “especiais” por se tratarem de substâncias de exceção e que são utilizadas na terapêutica de crianças, como óxido nítrico na hipertensão pulmonar<sup>3</sup>. Alguns trabalhos definem nessa categoria, além do uso não aprovado (NA) de medicamento, o uso contra-indicado em crianças, e o uso sem dosagem específica<sup>4-9</sup>. Já o uso não padronizado (NP) de medicamentos, ou *off-label*, é definido como medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula, em relação ao grupo etário, à apresentação, à dose, à frequência e à via de administração, ou ainda à indicação para uso em crianças. Logo, trata-se de uso não autorizado de um fármaco para um propósito outro que não aquele aprovado pela Agência de Controle de Medicamentos e Alimentos dos EUA (Food and Drug Administration – FDA)<sup>7-9</sup>.

É recente o reconhecimento das autoridades sanitárias quanto ao problema do uso NA ou NP de medicamentos para crianças, mesmo em países desenvolvidos. Nesse sentido, nos EUA, medidas regulatórias da FDA vêm buscando, desde a década de 90, motivar economicamente a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos necessários e adequados para uso em crianças<sup>10</sup>. Para tal, o governo proporciona incentivos às companhias farmacêuticas para testar as medicações pediátricas, através de seis meses de direitos de mercado exclusivos para as patentes existentes para

todas as formulações de qualquer produto que for estudado adequadamente em crianças<sup>1</sup>.

Na Europa, a Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency - EMA) estabeleceu, no início de 2007, um conjunto de medidas que envolviam uma regulação específica para o registro de medicamentos de uso na infância e incentivos à pesquisa clínica e ao desenvolvimento de medicamentos pediátricos<sup>11</sup>. Já no Reino Unido, foram criadas políticas específicas que incluíam medidas regulatórias, estruturação de uma rede de pesquisa sobre medicamentos para crianças e desenvolvimento de um formulário terapêutico especializado (British National Formulary for Children - BNFC), com orientações sobre medicações para todos os tipos de doenças em crianças de zero a 18 anos, com a promoção da melhoria das prescrições.

Quanto ao Brasil, ainda não há regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, assim como não há política de estímulo à pesquisa clínica em Pediatria. A ANVISA, vinculada ao Ministério da Saúde, tem por finalidade a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, incluindo os medicamentos. Uma de suas competências é autorizar o registro de medicamentos no território nacional, baseado em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento internacional<sup>12</sup>.

Em alguns países existem relatos de frequência elevada de utilização não aprovada ou não padronizada de medicamentos, tanto em consultórios, unidades de internação, unidades cirúrgicas quanto em UTI Pediátrica e Neonatal. Na maioria das vezes, isso ocorre devido ao desconhecimento dos prescritores quanto a essas peculiaridades<sup>2,4,6,13</sup>.

A falta de drogas específicas e de recomendações sobre licenciamento para a população pediátrica é um problema mundial crônico – detectado pela primeira vez como uma preocupação no final dos anos 60 nos EUA por Shirkey, que classificou as crianças como órfãs terapêuticas<sup>14</sup>. De acordo com a Academia Americana de Pediatria (AAP), 80% das drogas prescritas para

crianças são administradas para usos não indicados, e Meadows WA et al (2008) estimam que 80 a 90% dos pacientes pediátricos estão recebendo prescrições não estudadas adequadamente em Pediatria ou nunca testadas de forma alguma nessa população<sup>15</sup>.

A AAP reporta que o uso não padronizado de medicamentos não constitui prática negligente; de modo contrário, a prática da medicina pode exigir o uso NP de medicamentos para proporcionar o tratamento mais adequado ao paciente<sup>16</sup>. Isso demonstra que a Ciência e a Medicina se movem de maneira mais rápida que os trâmites burocráticos da FDA. Muitas vezes não são encontradas alternativas aprovadas para algumas situações, o que indica que a origem do problema não é relacionada ao uso incorreto dos medicamentos pelos profissionais, mas a uma avaliação inadequada ou lenta no processo de registro dos mesmos. A orientação que acompanha os medicamentos (bula), embora seja importante fonte de informação sobre o medicamento e sua utilização, não é fator determinante de prescrição adequada, e menos ainda um substituto do julgamento médico<sup>17</sup>. Contudo, esse uso NP pode resultar em subtratamento, devido à dose extrapolada insuficiente para o tratamento correto, ou ainda ao risco de toxicidade pela dose ser maior do que deveria.

Os ensaios clínicos, na maioria das vezes, são conduzidos em voluntários adultos. O uso de drogas em crianças é geralmente baseado na modificação de formulações adultas por meio da extrapolação de doses<sup>3</sup>. Quando as drogas são estudadas rigorosamente em crianças, fica claro que os regimes de dosagem baseados em idade, peso ou área de superfície corporal não representam a farmacocinética real das drogas através dos vários estágios de desenvolvimento pediátrico<sup>18</sup>. De modo adicional, enquanto uma dada droga pode ser efetiva em um modelo adulto de doença, na criança a dose ótima e a eficácia são, geralmente, desconhecidas, os efeitos colaterais não estabelecidos e os eventos adversos não descritos<sup>19</sup>.

Essa situação é preocupante, pois as reações adversas em crianças podem ser mais comuns com uso NP e NA de medicamentos do que com uso de medicamentos aprovados para uso pediátrico<sup>20,21</sup>, e representa um dilema

ético para o médico, que tem que prescrever um medicamento sem dados de segurança suficientes ou evitar seu uso, deixando de proporcionar à criança os benefícios terapêuticos potenciais, que, às vezes, podem ser salvadores da vida. Essa associação entre uso NP e NA de medicamentos e a presença de efeitos adversos ainda é controversa na literatura<sup>20-22</sup>. Diversos estudos tem demonstrado que, quando há uso NA e NP de medicamentos, pode haver ainda uma incidência aumentada de erros na prescrição<sup>23,24</sup>, reforçando a importância da realização permanente de estudos sobre o tema.

As barreiras para conduzir pesquisas adequadas para o desenvolvimento de drogas de uso infantil são de longa data e incluem diferentes aspectos. Em primeiro lugar, o custo dos estudos comparado com o tamanho do mercado potencial, ou seja, estudos em crianças são frequentemente de baixo retorno financeiro para as companhias farmacêuticas. As dificuldades no desenho desses estudos também devem ser consideradas, tais como o pequeno número de pacientes elegíveis e a falta de controles adequados da mesma idade, além do tempo gasto para completar estudos em crianças comparados com estudos com adultos e de aspectos éticos únicos e complexos a respeito de pesquisa em crianças. Uma última barreira refere-se às considerações sobre a relação risco benefício para aqueles que ainda não podem consentir por si mesmos já que os fabricantes temem a possibilidade de uma criança ser prejudicada durante o desenvolvimento de uma droga<sup>11</sup>.

Para um novo composto ser aprovado pela FDA, o fabricante tem que demonstrar eficácia. A maioria das crianças que necessitam de algum tipo de farmacoterapia é doente, o que faz o estudo de novas substâncias e a demonstração de eficácia muito difícil. Além disso, quando já existe uma terapia efetiva, a habilidade em demonstrar equivalência ou melhorar a eficácia exige o recrutamento de centenas a milhares de pacientes<sup>25</sup>. Portanto, o desenho dos estudos geralmente utiliza informações de farmacodinâmica e farmacocinética como desfechos primários que, embora úteis, não geram dados que a FDA consideraria mais robustos.

Especificamente, com relação ao uso de drogas em pacientes internados em enfermarias pediátricas, é frequente o uso NA e NP de medicamentos<sup>26</sup>, podendo chegar até 60% dos medicamentos<sup>27</sup>. De todas as substâncias ativas aprovadas pela EMEA de outubro de 1995 a setembro de 2005, somente 33% foram aprovadas para uso em crianças, 23% em lactentes e somente 9% em neonatos<sup>28</sup>, demonstrando que quanto menor a idade da criança, maior a dificuldade de normatização da medicação.

Os estudos mostram que a situação varia entre os países, pois há diferenças na autorização dos produtos médicos e na prática clínica<sup>26,29</sup>, sendo importante conhecer a frequência da prescrição de medicamentos de acordo com o órgão regulador de cada país. Além disso, apesar dos constantes incentivos para a realização de ensaios clínicos envolvendo a população pediátrica, bem como do aumento no número de estudos já publicados comprovando a eficácia dos medicamentos nessa população, esse tipo de uso medicamentoso continua elevado<sup>26</sup>, fazendo-se necessário o constante monitoramento da prescrição NA e NP de medicações, visando reduzir cada vez mais a necessidade dessa prática.

A população dos pacientes prematuros é preocupante: dados publicados mostram que o número de drogas administradas varia inversamente com a idade gestacional e ou peso do recém-nascido<sup>30</sup>, porém não se sabe se essas variáveis também influenciam posteriormente na prescrição desse grupo de pacientes. Quanto menor a idade, maior a preocupação com a prescrição NA e NP, pois a imaturidade fisiológica afeta a absorção e distribuição de drogas nos compartimentos corporais. Além disso, outros fatores também influenciam na metabolização das drogas, como o conteúdo de água corporal, a ligação a proteínas, fatores hemodinâmicos, *clearance* (renal ou hepático), diferenças ontogenéticas no fluxo de sangue através dos órgãos, assim como a atividade enzimática<sup>31</sup>. Exposição a múltiplos agentes é também um fator que pode levar ao aumento da incidência de eventos adversos: pode haver administração de drogas que podem ser incompatíveis ou interagir umas com as outras, o que também é pouco estudado<sup>32</sup>.

## 2. Justificativa

O uso não padronizado (NP) e não aprovado (NA) de medicamentos em enfermaria pediátrica foi escolhido para ser estudado a fim de reavaliar a frequência de prescrições não aprovadas e não padronizadas de medicações, uma vez que dados novos oriundos de ensaios clínicos estão disponíveis atualmente. Além disso, não há publicações comparando a prescrição desse grupo de medicamentos com gravidade ou sazonalidade, e este estudo busca justificativas para essas prescrições.

Já foi demonstrado que a utilização NA e NP de medicamentos está relacionada à gravidade do paciente<sup>8</sup>. A relação entre gravidade e sazonalidade foi descrita em alguns estudos, porém não foi demonstrada na população brasileira, nem associada a uso de medicamentos, sendo por isso a intenção deste estudo investigar essa associação<sup>33-35</sup>.

Por se tratar de um centro universitário, terciário, com residência médica em diversas especialidades relacionadas ao cuidado em enfermaria, o Hospital de Clínicas de Porto Alegre representa as práticas correntes nas melhores instituições do Brasil. Portanto, trata-se de um local de referência para estudos desse nível.

Essa análise é um passo para a introdução de um sistema de coleta de dados no Brasil e monitoramento local na prática pediátrica quanto ao uso não aprovado ou não padronizado, a fim de minimizar os riscos relacionados a drogas e as possíveis implicações médico-legais desse uso.

### **3. Objetivos e Hipóteses**

#### **3.1. Hipótese em estudo**

A hipótese desse estudo é que a utilização NA e NP de medicamentos é mais frequente no inverno do que no verão, uma vez que os pacientes que internam naquela estação podem ser potencialmente mais graves, o que justifica esse tipo de prescrição em uma população vulnerável.

#### **3.2. Objetivo Geral**

Determinar a frequência atual de uso NA e NP de medicamentos em crianças de um mês (30 dias) a 12 anos incompletos (12 anos, 11 meses e 29 dias) internados na Unidade de Internação Pediátrica (UIP) do HCPA em um mês de inverno e em um mês de verão, verificando sua relação com gravidade e sazonalidade.

#### **3.3. Objetivos Específicos**

1. Identificar o uso não aprovado e não padronizado das medicações e o porquê de serem classificadas como tal (ie, não padronizado para faixa etária, para posologia, para indicação, etc).

2. Determinar doenças e situações clínicas mais relacionadas com uso NA e NP na UIP.

4. Buscar a relação de outros fatores de morbidade com uso de medicamentos NA e NP.

## 4. Casuística

### 4.1. Delineamento do estudo

Estudo transversal, observacional, retrospectivo, com coleta dos dados ao longo de 7 dias de todos os pacientes admitidos na UIP em agosto de 2014 (mês de inverno) e dos pacientes internados em janeiro de 2015 (mês de verão). Cada medicação prescrita foi avaliada com relação à aprovação do uso para determinar se foi de modo aprovado, não aprovado, ou não padronizado.

Incluimos os pacientes apenas uma vez durante a semana de estudo, exceto os que internaram novamente na internação após alta de UTIP ou os que apresentaram reinternação do domicílio. Quando internados na UTIP, seus dados foram analisados apenas até o momento da transferência. Os pacientes tiveram seus registros acompanhados por até 30 dias após o término da coleta de dados, a fim de obter informações sobre alta ou óbito.

### 4.2. População em estudo

Todas as crianças admitidas na UIP do HCPA durante o período de estudo, suas prescrições, dados demográficos e necessidade de UTI como indicador de gravidade.

### 4.3. Critérios de exclusão

- Reinternações hospitalares na mesma semana em estudo.
- Crianças maiores que a idade limite estabelecida nos objetivos do estudo.
- Dados disponíveis após os 30 dias de seguimento.



- Medicamentos como sangue e derivados, nutrição parenteral total, oxigênio, soro de manutenção, vacinas, pomadas de barreira foram excluídos.

#### 4.4. Tamanho da amostra

Trata-se de uma análise descritiva e de uma comparação de uso não padronizado e não aprovado de medicamentos entre pacientes com gravidades diferentes, tendo sido calculado um tamanho de amostra baseado em estudo sobre utilização de medicamentos em UTI Neonatal e UTI Pediátrica no mesmo Hospital Universitário<sup>7,36</sup>. Para detectar uma diferença de 21% no percentual de uso NA e NP de medicações entre um grupo mais vulnerável, considerando um  $\alpha=0,05$  e poder de 80%, foram considerados necessários 76 pacientes no total. Para o período de 14 dias, distribuídos em 2 meses, foi estimada a possibilidade de observação da prescrição de aproximadamente 132 pacientes, uma vez que há 66 leitos disponíveis e o tempo médio de internação era de 10,7 dias em agosto e 10,27 dias em janeiro, conforme dados institucionais do ano de 2013 e 2014 respectivamente.

## 5. Métodos

### 5.1. Ferramentas de pesquisa

O *site* da FDA foi o guia de referência para classificar as medicações. Também foi utilizada a pesquisa ao livro texto Medicamentos de A a Z: Pediatria<sup>8</sup> para a classificação do medicamento paracetamol, uma vez que nos Estados Unidos não há sua apresentação de forma isolada, apenas combinada com outros medicamentos.

### 5.2. Variáveis do estudo

- Variáveis dependentes: classificação das drogas em não padronizada, não aprovada, aprovada. Necessidade de UTI na internação atual (sim ou não) e história de prematuridade (sim ou não) como marcadores de gravidade.
- Variáveis independentes: características demográficas como sexo, idade, idade gestacional, tempo de internação, motivo de internação.

### 5.3. Logística

Na UIP do HCPA os pacientes são internados em uma de cinco equipes chefiadas por professores da Faculdade de Medicina da UFRGS, uma equipe chefiada por médica contratada e equipes de especialistas como Gastroenterologia Pediátrica, Hepatologia Pediátrica, Pneumologia Pediátrica, Cirurgia Pediátrica, Otorrinolaringologia, Ortopedia e Psiquiatria. Os pacientes são avaliados e recebem prescrições de rotina por residentes de Pediatria ou das especialidades.

Para cada paciente admitido durante o período de estudo, um formulário de dados foi gerado (ANEXO 1). Os pacientes foram seguidos por um período de 30 dias – ou menos, se recebessem alta para casa, morressem, ou fossem transferidos para UTIP. A coleta foi realizada a partir da revisão de prontuários

de forma retrospectiva. Não foi feita nenhuma intervenção nos pacientes, nem quanto às equipes assistentes – a equipe de coleta não foi identificada pela equipe assistencial, a fim de não modificar padrões de prescrição ou registro médico. Os pacientes foram classificados quanto à gravidade inicial utilizando principalmente necessidade de UTI como critério de gravidade.

Todos os medicamentos, exceto os especificados como critério de exclusão, foram registrados por quatro alunos de iniciação científica (ANEXO 2). Também foram registrados pelo grupo a indicação de uso, via, dose, frequência, apresentação e adequação à faixa etária – com revisão posterior da investigadora.

Foram consultadas as fontes bibliográficas para cada indicação, e os medicamentos foram classificados pela investigadora principal e pela orientadora. As prescrições de drogas dos pacientes internados na UIP foram classificadas conforme abaixo<sup>7-9</sup>, usando como referência o bulário do FDA (não foi utilizado padrão nacional de adequação porque a ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que regula o registro de medicamentos no Brasil, não possui catálogo semelhante para a população estudada)<sup>12</sup>.

1. Aprovado (AP)
2. Não aprovado (NA) – medicamentos contraindicados para uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital, sem dosagem específica para crianças ou importados.

2. Não padronizado (NP) – medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação a via, dose, apresentação, frequência, indicação e adequação à faixa etária.

#### 5.4. Considerações estatísticas

Os dados obtidos no estudo foram armazenados em banco de dados constituído para esse fim específico, utilizando o programa Excel. Posteriormente os dados foram processados e analisados com o auxílio do programa SPSS, versão 18.0 (*Statistical Package for Social Sciences*). Para

calcular a associação entre os grupos foi utilizado o teste de qui-quadrado, com análise de resíduos como teste post-hoc quando consideradas as diversas categorias. Teste t de Student ou ANOVA quando variáveis contínuas, e, se assimetria, Kruskal-Wallis (três grupos ou mais de comparação) ou U Mann-Whitney (quando apenas dois grupos). O nível de significância estatística para qualquer uma das análises foi considerado para um valor de  $p < 0,05$ .

#### 5.5. Considerações éticas

O projeto foi submetido à Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG n° 14-0507). Para o presente estudo foram utilizados dados da ficha clínica, copiada da pasta do paciente, que foi anonimizado e identificado por código de número. Foi preenchido o Termo de Compromisso para Utilização de Dados, que é fornecido pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA. Deste modo, foi assegurada a confidencialidade das informações contidas nos bancos que pudessem identificar os indivíduos.

## 6. Resultados

A síntese das características gerais da população estudada encontra-se na tabela 1.

Tabela 1. Características gerais da amostra e comparação entre grupos inverno e verão.

	Inverno (n=81)	Verão (n=76)	Total (n=157)	P§
<b>Sexo Masculino (n)</b>	48	36	84	0,152
<b>Idade *</b>	12 (4,5-50,5)	23,5 (9-75,7)	18 (6,5-65,5)	<b>0,048</b>
<b>Grave (n)</b>	36	33	69	1,000
<b>UTI (n)</b>	28	31	59	0,510
<b>Prematuro (n)</b>	18	8	26/122 <sup>#</sup>	0,127
<b>Tempo Permanência *</b>	22 (10,5-49,5)	25 (10-60)	24 (10-55)	0,724
<b>Nº Total de Drogas *</b>	7 (5-10,5)	7 (5-13)	7 (5-11)	0,318
<b>Não Aprovado *</b>	2 (1-3)	2 (1-4)	2 (1-3)	0,060
<b>NP Geral *</b>	3 (2-6)	3 (1-5)	3 (1-6)	0,298
<b>NP+NA*</b>	5 (4-10)	5 (3-7)	5 (3-8)	0,203
<b>NP Idade *</b>	1 (0-2)	0 (0-1)	1 (0-1,5)	0,442
<b>NP Dose *</b>	1 (0-2)	2 (0-3)	1 (0-3)	<b>0,004</b>
<b>NP Apresentação *</b>	2 (0-2)	1,5 (0-2)	2 (0-2)	0,945
<b>NP Frequência *</b>	0 (0-1)	1 (0-1)	1 (0-1)	0,079
<b>NP Indicação *</b>	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,440

\* Mediana e intervalos interquartis. § teste qui-quadrado e Mann-Whitney. # Dados disponíveis apenas para 122 pacientes.

Foram incluídos 1328 medicamentos (8,4 itens/paciente), dos quais 641 itens prescritos no inverno (7,9 itens/paciente) e 687 no verão (9 itens/paciente). Foram prescritos 188 medicamentos, sendo os medicamentos mais prescritos os descritos nas Tabelas 2 e 3.

**Tabela 2.** Listagem das medicações mais prescritas no total e por estação

<b>Medicamentos</b>	<b>Frequência Total (%)</b>	<b>Frequência Inverno</b>	<b>Frequência Verão</b>
<b>Paracetamol</b>	148 (11%)	75 (12%)	73 (10,5%)
<b>Dipirona</b>	127 (9%)	61 (9,5%)	66 (9,5%)
<b>Metoclopramida</b>	67 (5%)	32 (5%)	35 (5%)
<b>Omeprazol</b>	46 (3%)	21 (3%)	25 (3,5%)
<b>Ondansetron</b>	47 (3%)	18 (3%)	29 (4%)
<b>Fenobarbital</b>	33 (2%)	22 (3%)	11 (1,5%)
<b>Ibuprofeno</b>	32 (2%)	14 (2%)	18 (2,5%)
<b>Prednisolona</b>	29 (2%)	18 (3%)	11 (1,5%)

Na amostra de inverno, apenas dois pacientes sem usos NP/NA. Identificaram-se 27% de prescrições NA e 44,6% de NP. O uso NP mais frequente foi para apresentação (37%), sendo o mais frequente o uso de fenobarbital (18%). Computaram-se 136 medicações, sendo as mais prescritas paracetamol (11,5%) e dipirona (9,5%).

Na amostra verão, todos os pacientes apresentaram pelo menos um uso NP/NA de medicamentos. Identificaram-se 29,6% de prescrições NA e 45,1% de NP. O medicamento com uso NA mais frequente foi dipirona (32,5%). O uso NP mais frequente foi para apresentação (34%), sendo o mais frequente uso de ibuprofeno (13,3%). Computaram-se 146 medicações, sendo as mais prescritas paracetamol (10,6%) e dipirona (9,6%).

**Tabela 3.** Medicamentos mais prescritos conforme classificação

<b>Classificação</b>	<b>Número Total (%)</b>	<b>Medicamentos</b>
<b>Aprovados</b>	355 (26,7%)	Ácido valproico, prednisolona, paracetamol, ondansetron, diazepam
<b>Não Aprovados</b>	377 (28,3%)	Dipirona, hidrato de cloral, metoclopramida, metronidazol, morfina
<b>NP Idade</b>	159 (11,9%)	Beclometasona, omeprazol, ondansetron, salbutamol, topiramato
<b>NP Dose</b>	102 (7,6%)	Furosemida, gentamicina, hidroxizina, omeprazol, ondansetron, paracetamol, vancomicina
<b>NP Apresentação</b>	211 (15,8%)	Vitamina A+D, sulfato ferroso, nistatina creme, ibuprofeno, fenobarbital
<b>NP Frequência</b>	38 (2,8%)	Cefepime, omeprazol, ceftazidima, gentamicina, vancomicina
<b>NP Indicação</b>	75 (5,6%)	Ondansetron, sulfametoxazol+trimetoprim, cefuroxima, l-carnitina, metronidazol, oxiconazol

**Motivo de internação:** os pacientes incluídos no estudo foram classificados em 5 grupos de acordo com os motivos de internação mais frequentes: cirúrgico (CX), gastro-hepatológico (GH), neuro-psiquiátrico (N), respiratório (R) e causas clínicas diversas (CC). A análise das prescrições NA e NP de acordo com o motivo de internação foi realizada com testes de qui-quadrado, ANOVA e Kruskal-Wallis, com teste post-hoc quando diferença.

O motivo de internação mais frequente no inverno foi o R (44%), seguido de CC (17,3%) e CX (16%), e no verão foi CC (26,3%), seguido igualmente de CX e GH (23,7%), sendo essas diferenças significativas ( $p=0,001$ , teste de qui-quadrado), conforme demonstrado na tabela 4. A aplicação de teste post-hoc identificou os grupos R no Inverno e GH no verão como os principais responsáveis pela diferença entre as estações.

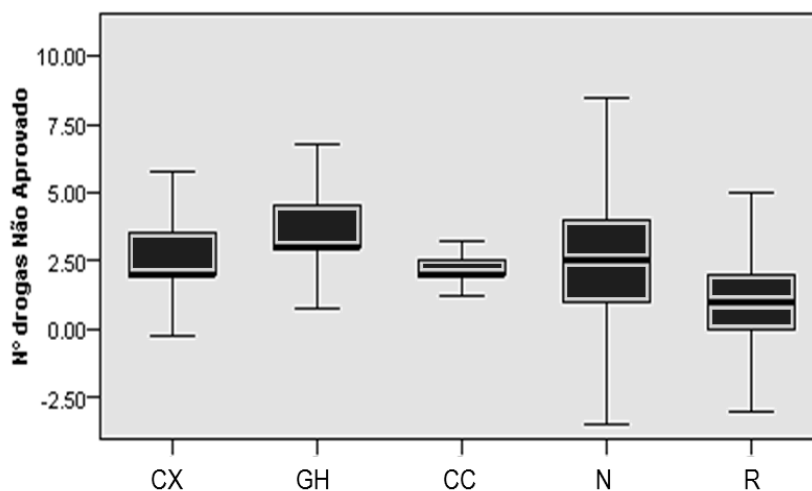
**Tabela 4.** Frequência do motivo de internação na Amostra Inverno e Verão

	INVERNO 2014	VERÃO 2015
<b>CC</b>	17,3%	26,3%
<b>Cirúrgico</b>	16%	23,7%
<b>GH</b>	7,4%	23,7%*
<b>Neuropsiquiátrico</b>	14,8%	9,2%
<b>Respiratório</b>	44,4%*	17,1%

\*Teste de qui-quadrado com teste post-hoc (P = 0,001)

Em relação à média de prescrições NA ou NP durante o inverno, a média de NA foi maior no grupo GH em comparação ao R (3 vs 1  $p=0,001$ , Figura 1), e as demais comparações não demonstraram uma diferença estatística significativa. Durante o verão, o uso NA+NP foi maior no grupo N (média de 8) porém sem significância estatística (demais médias em torno de 6).

**Figura 1.** Distribuição das medianas de medicamentos NA entre grupos de motivo de internação – Amostra Inverno. (P=0,001 entre grupo GH e R. Teste de Kruskal-Wallis para amostras independentes)



A síntese dos resultados principais sobre a comparação entre grupos inverno e verão e as variáveis analisadas encontra-se na Tabela 5.



**Tabela 5.** Medianas das categorias de medicamentos prescritos, de acordo com as variáveis estudadas.

	Grave			UTI			Permanência < 24 dias		
	S	N	P	S	N	p	S	N	p
<b>N° Total de Drogas</b>									
Inverno	7,5 (5-10,5)	7 (6,5 (4-10,5)	0,152	8,5 (5,5-12)	6 (4,5-9)	<b>0,029</b>	6 (4-8)	9 (5,5-11)	<b>0,017</b>
Verão	11 (6-16)	7 (5-10,5)	<b>&lt;0,001</b>	11 (6-16)	7 (5-11)	<b>0,001</b>	6,5 (3,5-9,5)	12 (7-16)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Não Aprovado</b>									
Inverno	2 (1-3)	2 (1-3)	0,684	2 (2-3,5)	2 (1-3)	0,068	2 (1-2)	2 (1,5-3)	0,051
Verão	3 (2-4)	2 (1-3)	<b>0,010</b>	3 (2-4)	2 (1-3)	<b>0,014</b>	2 (1-3)	3 (2-4)	<b>0,002</b>
<b>NP+NA</b>									
Inverno	5,5 (3,5-8)	4 (2-6,5)	0,065	6,5 (4,5-9,5)	4 (2,5-7)	<b>0,015</b>	4 (2-6)	6 (3,5-8,5)	<b>0,007</b>
Verão	9 (4,5-13)	4 (3-6,5)	<b>&lt;0,001</b>	9 (5-13)	4 (3-7)	<b>&lt;0,001</b>	4 (2,5-6)	9 (5-13)	<b>&lt;0,001</b>
<b>NP Geral</b>									
Inverno	4 (1-6)	2 (1-4,5)	<b>0,049</b>	4 (1,5-6)	2 (1-5)	<b>0,050</b>	2 (1-4)	4 (1,5-5,5)	<b>0,027</b>
Verão	6 (3-8)	3 (2-4,5)	<b>&lt;0,001</b>	6 (4-8)	3 (2-5)	<b>&lt;0,001</b>	2 (1-4,5)	6 (3-8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>NP Idade</b>									
Inverno	1 (0-2,5)	0 (0-1)	<b>0,017</b>	1 (0-2,5)	1 (0-2,5)	0,249	1 (0-2)	1 (0-2)	0,397
Verão	1 (0,5-3)	0 (0-1)	<b>0,003</b>	1 (1-3)	0 (0-1)	<b>0,003</b>	0 (0-1)	1 (1-3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>NP Dose</b>									
Inverno	1 (0-2)	0 (0-2)	0,118	1 (0-2,5)	0 (0-2)	0,115	0 (0-2)	1 (0-2,5)	<b>0,015</b>
Verão	3 (0,5-4,5)	2 (1-3)	<b>0,029</b>	3 (1-4)	2 (1-3)	<b>0,030</b>	1 (0-3)	3 (2-4)	<b>0,002</b>
<b>NP Apresentação</b>									
Inverno	2 (0-3)	1 (0-2)	0,279	2 (0,5-3,5)	1 (0-2)	0,106	1 (0-2)	2 (1-4)	<b>0,012</b>
Verão	2 (0-3,5)	1 (0-2)	<b>0,002</b>	2 (0-3)	1 (0-2)	<b>0,003</b>	1 (0-2)	2 (1-3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>NP Frequência</b>									
Inverno	1 (0-1)	0 (0-1)	0,248	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0,417	0 (0-1)	1 (0-1)	0,204
Verão	1 (0-2)	1 (0-2)	0,223	1 (0-2)	1 (0-2)	0,254	1 (0-2)	1 (0-2)	0,067
<b>NP Indicação</b>									
Inverno	0 (0-1)	0 (0-1)	0,298	0 (0-1)	0 (0-1)	0,141	0 (0-0)	0 (0-1)	<b>0,036</b>
Verão	1 (0-1)	0 (0-1)	<b>&lt;0,001</b>	1 (0-1)	0 (0-1)	<b>0,001</b>	0 (0-0,5)	1 (0-1)	<b>&lt;0,001</b>

IC=95%; Teste de Mann-Whitney. M=masculino, F=feminino, S=sim, N=não.

**Idade e tempo de permanência:** As medianas de idade em geral e de acordo com grupo de estação estão descritas na Tabela 1. Houve diferença estatisticamente significativa quanto a idade entre os grupos inverno e verão (12 meses vs 23,5 meses,  $p=0,048$ ). Dessa forma, optou-se por utilizar a mediana de idade total (18 meses) para comparar idade e classificação das prescrições. Não houve diferença entre os grupos inverno e verão em relação ao número total de drogas e número de drogas NA+NP. Pacientes com idade menor que 18 meses apresentaram maior número de prescrições NP para idade tanto no grupo inverno (1 vs 0;  $p=0,016$ ) quanto no verão (1 vs 0;  $p=0,005$ ) – resultado não disponível em tabela.

O tempo de permanência entre os grupos verão e inverno foi semelhante (mediana de tempo de permanência de 22 dias no grupo inverno e 25 no grupo verão,  $p=0,724$  - Tabela 1). Dessa forma, utilizou-se a mediana do tempo de permanência total (24 dias) para comparar tempo de permanência e prescrições. Foi identificado que os pacientes que permaneceram internados por mais de 24 dias apresentaram maior número de drogas prescritas em relação ao grupo internado por menos tempo, tanto na amostra inverno quanto na amostra verão (9 vs 6,  $p=0,017$  inverno e 12 vs 7,  $p<0,001$  verão - Tabela 5), bem como maior número de prescrições NA + NP nas duas amostras (6 vs 4,  $p=0,007$  inverno e 9 vs 4,  $p<0,001$  verão - Tabela 5). Além disso, os pacientes com tempo de permanência maior que 24 dias apresentaram maior frequência de internação em UTI (78,6% vs 21,4%,  $p=0,001$ , teste de qui-quadrado) – resultado não disponível em tabela.

**Gravidade:** A variável “grave” foi composta pela combinação de necessidade de UTI ou prematuridade. Uma vez que a análise do subgrupo PMT não teve diferença estatisticamente significativa em nenhuma classificação de prescrição, optou-se por detalhar mais a análise de UTIP. Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de pacientes com passagens pela UTIP durante o tempo de internação nas amostras inverno e verão (Tabela 1).

Tanto no período do inverno (9 vs 6;  $p=0,029$ ) quanto no verão (11 vs 7;  $p=0,001$ ) a mediana do número total de drogas prescritas foi maior no grupo que necessitou internação em UTIP (Tabela 5). O mesmo ocorreu em relação às prescrições NP+NA nos grupos inverno e verão, respectivamente 7 vs 4;  $p=0,015$  e 9 vs 4;  $p<0,001$ . Diferenças significativas entre medianas também foram encontradas no grupo verão referente a passagem por UTIP quanto às prescrições nos subgrupos NA (3 vs 2,  $p=0,014$ ), NP geral (6 vs 3  $p<0,001$ ), NP idade (1 vs 0,  $p=0,003$ ), NP dose (3 vs 2,  $p=0,03$ ), NP apresentação (2 vs 1,  $p=0,003$ ) e NP indicação (1 vs 0,  $p=0,001$ ) (Tabela 5).

Em ambas as estações, foram encontrados 618 itens de prescrição entre os 59 pacientes que necessitaram de internação em UTIP. Destes, apenas 141 (23%) eram aprovados para uso, 170 NA (27,5%) e 307 NP (49,6%) em todos os critérios analisados.

Prematuridade: Dentre os pacientes incluídos no estudo, em 122 deles havia registro em prontuário em relação à idade gestacional. Foram encontradas nos períodos inverno e verão, respectivamente 18 e 8 pacientes prematuros. Tanto na amostra de verão como na de inverno, a mediana de IG foi de 38 semanas. A mediana do número total de drogas prescritas, uso NA+NP e NP para idade não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos prematuros e não prematuros em nenhuma das estações.

## 7. Discussão

A utilização não aprovada ou não padronizada de medicamentos foi igual entre os pacientes estudados tanto no tempo amostral do inverno quanto no verão, não confirmando nossa hipótese de estudo. Como mencionado anteriormente, a relação entre gravidade e sazonalidade foi descrita em alguns estudos<sup>33-35</sup>, porém este é o primeiro estudo a associar o uso de medicamentos com sazonalidade e a apresentar essa relação em população brasileira. Os dados apresentados indicam que pacientes com passagem por UTIP e com maior tempo de internação apresentaram maior utilização desse tipo prescrição, em ambas as estações do ano.

Os medicamentos mais prescritos variam de acordo com a população estudada: UTI (pediátrica ou neonatal), enfermaria pediátrica geral, cirúrgica ou oncológica. Estudos recentes demonstram que os medicamentos mais frequentemente prescritos de forma não aprovada ou não padronizada em pacientes de enfermaria pediátrica são paracetamol, fentanil, salbutamol e midazolam<sup>2,4,19,26</sup>.

A frequência de uso NA e NP apresentada no estudo é superior às descritas na literatura, fato atribuído provavelmente à utilização de bulário diferente. Contudo, esses valores divergem bastante. O estudo de Doherty DR et al (2010) comparou três bases de dados para classificações diferentes em três unidades hospitalares diferentes e encontrou frequência entre 50 e 60% de NA/NP em duas bases de dados e de 10% na terceira<sup>19</sup>. Os medicamentos mais prescritos neste estudo foram semelhantes aos descritos na nossa população. Já Turner S et al (1998) descreveram uso NA/NP em 25% em enfermaria pediátrica clínica e cirúrgica, estando salbutamol, ácido fólico, diclofenaco e morfina entre os medicamentos mais prescritos<sup>2</sup>.

Assim como encontrado na nossa amostra, Turner et al<sup>2</sup> observaram que prescrições NP são mais prevalentes que NA na população pediátrica. Neste estudo, a principal subclassificação de NP foi para dose, não sendo o único

estudo com este resultado<sup>36</sup>, porém diferente de nossa amostra que apresentou NP para apresentação como a mais prevalente, provavelmente por diferentes bulários utilizados.

Outros exemplos de diferentes classificações utilizando-se diferentes bulários são a dipirona e o fenobarbital. Apesar de amplamente utilizada no Brasil por estar disponível para administração endovenosa, dipirona foi NA, pois seu uso não está aprovado em nenhuma população, de acordo com FDA, pelo risco de induzir anemia aplásica e agranulocitose. Fenobarbital, por sua vez, possui apresentação diferente nos EUA, com vistas à maior segurança em frasco com menor concentração.

Uma medicação classificada como NA foi o hidrato de cloral, que se refere a manipulações na farmácia do hospital, pois não há apresentação comercial disponível para a faixa etária, semelhante a estudo holandês que obteve elevada frequência de prescrições NA (40%), devido à quantidade de medicações manufaturadas naquele hospital<sup>36</sup>. O hidrato de cloral é bastante utilizado para sedação em procedimentos como a realização de exames de ressonância nuclear magnética, durante o qual a criança tem que permanecer imóvel, havendo poucas alternativas farmacológicas disponíveis para o mesmo fim<sup>37</sup>.

Lindell-Osuagwu L et al descrevem os seguintes medicamentos como os mais frequentemente prescritos de forma não aprovada ou não padronizada em pacientes de enfermaria pediátrica: paracetamol, fentanil, salbutamol e midazolam<sup>26</sup>. Uma vez que fentanil e midazolam são medicamentos utilizados apenas em UTI em nosso hospital, essas medicações não foram prescritas para a população em estudo. Para paracetamol foi utilizada referência nacional<sup>8</sup>, sendo seu uso classificado como aprovado para a maioria dos pacientes incluídos neste estudo. Salbutamol aparece na amostra de inverno como o uso NP para idade de medicamento mais prescrito, estando de acordo com a literatura.

Estudos como este, com o objetivo de fornecer evidência de controle sobre a qualidade do cuidado oferecido ao paciente, por mais sigiloso que seja,

pode induzir a equipe a prescrever de forma diferente durante o andamento do estudo, causando viés de seleção, já descrito por Chalumeau et al<sup>13</sup>. Conduto, caso tenha ocorrido, apenas reduziu a gravidade da situação já descrita.

As doenças respiratórias foram a principal causa de internação da população estudada no período de inverno, estando de acordo com a literatura<sup>7,9,26,38,39</sup>. Tramontina et al<sup>40</sup> encontraram como principal motivo de internação causas relacionadas a câncer, seguido por causas respiratórias e prematuridade, provavelmente devido à presença de enfermaria oncológica específica no hospital do estudo, população não incluída na nossa amostra. É importante ressaltar que os hospitais tem diferentes perfis e diferentes classificações de motivo de internação foram utilizados nesses estudos. Três deles<sup>7,38,39</sup> têm como população de estudo UTIP, população bastante diferente daquela encontrada em enfermaria geral, população de nosso estudo.

O uso “não apropriado” (NA/NP) de medicamentos em crianças no nosso meio não parece variar muito de acordo com motivo de internação, conforme dados apresentados. O único estudo encontrado que analisa motivo de internação foi Turner S et. al (1998)<sup>2</sup> que coletou dados em diversos setores pediátricos de um hospital terciário no Reino Unido para análise de uso *off-label*, e não encontrou diferenças na porcentagem de prescrições não aprovadas ou não licenciadas quando comparou a enfermaria cirúrgica e a enfermaria pediátrica geral. Além disso, em nosso estudo, a maior mediana do número de medicamentos NA no grupo GH em comparação ao grupo R possivelmente se deve ao fato de que pacientes com doenças respiratórias atualmente recebem pouca medicação, visto que frequentemente são casos de bronquiolite, cujo tratamento preconizado nas diretrizes atuais recomenda evitar testes terapêuticos desnecessários.

Não há estudos que tenham analisado prescrições NA/NP por motivo de internação, sendo este estudo inédito nessa análise. Outros estudos, com uma população maior e em outros centros hospitalares são necessários para confirmação dos nossos resultados. Sendo assim, o uso “não apropriado” de medicamentos em crianças no nosso meio não parece variar muito de acordo

com motivo de internação, mas quando ocorre, isso depende da estação (e provavelmente também se relaciona com gravidade). Aparentemente o maior número de pacientes no inverno se deve a maior rotatividade dos casos respiratórios, o que ocorre pouco no verão.

Pacientes com menos de 18 meses receberam maior número de prescrições não padronizadas para a faixa etária, resultado semelhante a outros estudos<sup>5,10,26,28,38,39,41,42</sup>. Alguns estudos encontraram maior número de prescrições NA/NP em neonatos<sup>13,22</sup>, outros em crianças entre 2 e 12 anos<sup>40,43</sup>, enquanto Carvalho PRA et al mostraram maior número de prescrições NA/NP em crianças maiores de 12 anos<sup>7</sup>. Ellul IC et al, entretanto, não encontrou diferença estatística entre os grupos etários<sup>44</sup>. As diferentes conclusões acerca do grupo etário com maior frequência de prescrições NA/NP ocorrem por diversos fatores, entre eles: as diferentes classificações de idade em cada estudo, as diferentes definições de drogas NA e NP entre os estudos, grupos com tamanho de amostra pequenos, análise de grupos com motivos de internação específicos.

A comparação entre estudos reflete a escassez de evidências acerca de eficácia e da segurança das medicações para o pequeno paciente, além da falta de alternativas que melhor atendam às necessidades dessa faixa etária<sup>7</sup>. Uma vez que lactentes apresentam diferenças importantes na farmacodinâmica comparados às crianças maiores, tornam-se necessários mais estudos clínicos com esta população.

Com relação ao tempo de permanência, pacientes que ficaram internados por mais de 24 dias apresentaram maior número de drogas e maior número de prescrições NA/NP nos grupos inverno e verão. Apenas dois artigos relacionaram tempo de permanência e número de drogas prescritas<sup>30,41</sup>. Santos DB et al descreveram correlação positiva entre dias de hospitalização e número de medicamentos, especialmente em lactentes, em um estudo realizado em unidade de Pediatria geral, em um hospital de Fortaleza<sup>41</sup>. A mediana do tempo de permanência do estudo foi 11 dias, variando entre dois e 67 dias de internação. Um estudo realizado em UTI neonatal em Detroit

mostrou que morte precoce (tempo de permanência inferior a sete dias) foi associada a menor uso de drogas<sup>30</sup>.

A mediana do tempo de permanência do nosso estudo foi maior em relação aos estudos acima citados. Embora não seja um objetivo do estudo explicar a causa do tempo de permanência mais prolongado, esse resultado pode refletir um pior estado de saúde das crianças na amostra analisada, uma vez que os pacientes com tempo de permanência mais prolongado necessitaram mais de internação em UTI (utilizada em nosso estudo como índice de gravidade) tanto no grupo inverno quanto verão. Dessa forma, podemos utilizar o tempo de permanência prolongado como parâmetro de morbidade em nossos pacientes. Salientamos, ainda, que não foram encontrados estudos relacionando tempo de permanência com número de prescrições NA/NP; portanto, nosso estudo é pioneiro na descrição de associação entre tempo de permanência prolongado e maior uso de drogas NA/NP.

Os pacientes mais frequentemente expostos a prescrições NA/NP foram aqueles com necessidade de internação em UTIP. Estudo anteriormente publicado<sup>44</sup> mostrou que o uso de medicamentos NA/NP foi muito mais prevalente em UTI neonatal quando comparada a outras unidades de internação pediátricas, com apenas 35% das prescrições sendo licenciadas. Ainda com relação aos pacientes que necessitaram internação em UTI, os dados encontrados estão de acordo com a literatura para medicamentos NP, porém bastante acima com relação ao uso não aprovado de medicamentos. Dell'Aera M et al (2007) descreveram 12% de uso NA e 50,5% de uso NP<sup>1</sup> e O'Donnell CPF et al (2002) descreveram 11% de uso NA e 47% de NP<sup>3</sup>.

Os pacientes prematuros nesta amostra apresentaram padrão semelhante quanto à prescrição de medicamentos NP/NA, provavelmente por pouca representatividade dessa população no período de estudo. Percebe-se, na população em estudo, que há uma falha no processo de preenchimento do prontuário do paciente de um dado fundamental na história clínica que é a



idade gestacional no momento do nascimento e que não deve ser negligenciado.

Nesse estudo não foi encontrada diferença estatística em relação ao número total de drogas prescritas nem em relação ao uso NA+NP de medicamentos na comparação entre pacientes com histórico de prematuridade e para aqueles nascidos a termo. Esse achado está de acordo com estudo italiano<sup>1</sup>, no qual a prescrição de medicamentos NP foi de 48,6 e 53,7%, respectivamente em prematuros e pós-termo. Outro estudo<sup>37</sup> mostra que a frequência de prescrições NA/NP é maior em pacientes prematuros.

#### Conclusão:

A partir dos dados obtidos, se pode concluir que o uso NA/NP de medicamentos em crianças no nosso meio está de acordo com a literatura mundial. A homogeneidade entre os grupos inverno e verão na nossa amostra, diminui a chance das diferenças significativas encontradas no nosso estudo serem devido ao acaso e reforça a maior frequência de prescrições do tipo NA ou NP em paciente mais graves.

Tanto a forte associação entre o uso de medicamentos NA ou NP e UTIP, ou maior tempo de permanência pode sugerir associação da prescrição NA/NP com pacientes mais graves. Provavelmente a presença de uso não padronizado de medicamentos para a apresentação neste estudo seja relacionada à utilização de outras formulações em âmbito nacional. Isso leva à necessidade de avaliarmos também dentro de bulário brasileiro (ANVISA) para mais conclusões.

## REFERÊNCIAS

1. Dell'Aera M, Gasbarro AR, Padovano M, Laforgia N, Capodiferro D, et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. *Pharm World Sci.* 2007;29:361-7.
2. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off-label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ.* 1998;316:343-5.
3. O'Donnell CPF, Stone RJ, Morley CJ. Unlicensed and Off-label drug use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics.* 2002;110(5):e52.
4. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing drugs in general practice. *Arch Dis Child.* 2000;83:498-501.
5. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. *Eur Clin Pharmacol.* 2003;58: 701-5.
6. Thompson DF, Heflin NR. Frequency and appropriateness of drug prescribing for unlabeled uses in pediatric patients. *Am J Hosp Pharm.* 1987;44:792-6.
7. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79(5):397-402.
8. Carvalho PRA, Carvalho CG, Torriani MS, dos Santos L, Barros E et al. *Medicamentos de A a Z: Pediatria.* 2012/2013 ed. Porto Alegre: Artmed, 2012.
9. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp.* 2012 Jul-Aug;36(4):180-6.
10. Da Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J).* 2009;85(3): 229-235.

11. Rocchi F, Paolucci P, Ceci A, Rossi P. The european paediatric legislation: benefits and perspectives. *Ital J Pediatr.* 2010 Aug 17; 36-56.
12. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Bulário Eletrônico* [consultado em maio 2015]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/index.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp)
13. Chalumeau M, Tréluyer M, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. *Arch Dis Child.* 2000;83: 502-5.
14. Shirkey H. Therapeutic orphans (editorial). *J Pediatr.* 1968;72:119-120.
15. Meadows WA, Hollowell BD. "Off-label" drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *Int J Impot Res.* 2008;20: 135-144.
16. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Off-Label Use of Drugs in Children. *Pediatrics.* 2014;133 (3): 563-567.
17. Blumer JL. Off label uses of drugs in children. *Pediatrics.* 1999;104: 598-602.
18. Rodriguez W, Selen A, Avant D, et al. Improving pediatric dosing through pediatrics initiatives: what we have learned. *Pediatrics.* 2008;121: 530-539.
19. Doherty DR, Pascuet E, Ni A, Stewart P, Splinter W, Vaillancourt R. Off-label drug use in pediatric anesthesia and intensive care according to official and pediatric reference formularies. *Can J Anesth.* 2010;57(12):1078-88.
20. Turner S, Nunn AJ, Fielding K, Choonara I. Adverse drug reactions to unlicensed and off-label drugs on paediatric wards: a prospective study. *Acta Paediatr.* 1999;88: 965-968.
21. Bellis JR, Kirkham JJ, Thiesen S, Conroy EJ, Bracken LE, Mannix HL, et al. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a nested case-control study of inpatients in a pediatric hospital. *BMC Med.* 2013 Nov 7;11:238.
22. Bellis JR, Kirkham JJ, Nunn AJ, Pirmohamed M. Adverse drug reactions and off-label and unlicensed medicines in children: a prospective

cohort study of unplanned admissions to a paediatric hospital. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Mar;77(3):545-53.

23. Manias E, Kinney S, Cranswick N, Williams A. Medication errors in hospitalized children. *J Paediatr Child Health*. 2014 Jan;50(1):71-7.

24. Wilson DG, McArtney RG, Newcombe RG, McArtney RJ, Gracie J, Kirk CR, et al. Medication errors in paediatric practice: insights from a continuous quality improvement approach. *Eur J Pediatr*. 1998 Sep;157(9):769-74.

25. Tobin JR. Use of pharmaceuticals "off-label" in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Sep;24(3):451-60.

26. Lindell-Osuagwu L, Hakkarainen M, Sepponen K, Vainio K, Naaranlahti T, Kokki H. Prescribing for off-label use and unauthorized medicines in three paediatric wards in Finland, the status before and after the European Union Paediatric Regulation. *J Clin Pharm Ther*. 2014 Apr;39(2):144-53.

27. Marchetti F, Bua J, Ventura A, Notarangelo LD, Di Maio S, Migliore G, et al. The awareness among paediatricians of off-label prescribing in children: a survey of Italian hospitals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007 Jan;63(1):81-5.

28. Ceci A, Felisi M, Baiardi F, Bonifazi F, Catapano M, Giaquinto C, et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62: 947-952.

29. Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avendaño Solá C, Román Riechmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Results from the 2012-2013 paediatric national survey on off-label drug use in children in Spain (OL-PED study). *An Pediatr (Barc)*. 2014 Jul;81(1):16-21.

30. Warriar I, Du W, Natarjan G, Salari V, Aranda J. Patterns of drug utilization in a Neonatal Intensive Care Unit. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:449-455.

31. Blumer JL, Reed MD. Principles of neonatal pharmacology. In: Yaffe SJ, Aranda JV, eds. *Neonatal and Pediatric Pharmacology*. 3<sup>rd</sup> ed. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins, 2005: 146-158.

32. Blake MJ, Castro L, Leeder JS, Kearns GL. Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10:123-38.
33. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of Disease Severity in Children Hospitalized for Pertussis during an Epidemic. *Pediatr Infect Dis J.* 2015 Apr;34(4):339-45.
34. Pitson GA, Grimwood K, Coulson BS, Oberklaid F, Hewstone AS, Jack I, et al. Comparison between children treated at home and those requiring hospital admission for rotavirus and other enteric pathogens associated with acute diarrhea in Melbourne, Australia. *J Clin Microbiol.* 1986 Sep;24(3):395-9.
35. Jeng MJ, Lee YS, Tsao PC, Yang CF, Luo YC, Soong WJ. A 10-year population-based nationwide descriptive analysis of pediatric emergency care. *BMC Pediatr.* 2014 Apr 10;14:100.
36. 't Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van den Anker JN. Unapproved and off-label use of drugs in a children's hospital. *N Engl J Med.* 2000;343:112
37. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, Fernandes M Jr, Procianoy RS, Silveira RC. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr (Rio J).* 2012 Nov-Dec;88(6):465-70.
38. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras.* 2012;58(1):82-7.
39. Khdour MR, Hallak HO, Alayasa KSA, AlShahed QN, Hawwa AF, McElnay JC. Extent and nature of unlicensed and off-label medicine use in hospitalised children in Palestine. *Int J Clin Pharm.* 2011;33:650–5.
40. Tramontina MY, Heineck I, Dos Santos L. Use of non-formulary drugs in children at a Brazilian teaching hospital: a descriptive study. *Pharm Pract (Granada).* 2013 Jan-Mar;11(1):17-23.
41. Santos DB, Clavenn A, Bonati M, Coelho HLL. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:1111–8.

42. Lindell-Osuagwu L, Korhonen MJ, Saano S, Helin-Tanninen M, Naaranlahti T, Kokki H. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatric wards in Finland and review of the international literature. *J Clin Pharm Ther.* 2009;34: 277–287.
43. Borges APS, Campos MSA, Pereira LRL. Evaluation of unlicensed and off-label antiepileptic drugs prescribed to children: Brazilian Regulatory Agency versus FDA. *Int J Clin Pharm.* 2013;35:425–431.
44. Ellul IC, Grech V. Off-label and unlicensed paediatric prescribing in a community setting: a prospective longitudinal cohort study in Malta. *Paediatr Int Child Health.* 2014;34 (1).

**ANEXO 1 - FICHA CLÍNICA**

ID. \_\_\_\_\_ Registro \_\_\_\_\_

N° \_\_\_\_\_ DN / / SEXO : 1.F 2.M ( ). Data Intern: \_\_\_\_\_

**História obstétrica:**

Prematuridade: 1 S. 2 N. 3 D. Qual a idade gestacional: \_\_\_\_\_

PN:

APGAR: 1°min. \_\_\_\_\_ 5° min \_\_\_\_\_

**Motivo da Internação:** \_\_\_\_\_

Peso atual:

Necessidade de UTI: 1 S. 2 N.

Indicação: \_\_\_\_\_

Tempo de internação \_\_\_\_\_

Alta( ) óbito( )

Data:

.....

