

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**Medicamentos pediátricos e intervenções farmacêuticas: revisão referencial**

GABRIELA CURBETI BECKER

PORTO ALEGRE, 2018.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE FARMÁCIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

**Medicamentos pediátricos e intervenções farmacêuticas: revisão referencial**

Dissertação apresentada por  
**Gabriela Curbeti Becker** para a  
obtenção do Grau de Mestre em  
Assistência Farmacêutica.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Denise Bueno

Porto Alegre, 2018.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, em nível de Mestrado Acadêmico da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e aprovada em 12 de setembro de 2018, pela Banca Examinadora constituída por:

Prof. Dr. Diogo Pilger

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Prof. Dr. Marcello Ávila Mascarenhas

Centro Universitário Metodista (IPA)

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria da Graça Motta

Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

#### CIP - Catalogação na Publicação

Curbeti Becker, Gabriela  
Medicamentos pediátricos e intervenções  
farmacêuticas: revisão referencial / Gabriela  
Curbeti Becker. -- 2018.  
45 f.  
Orientadora: Denise Bueno.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Farmácia, Programa  
de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica, Porto  
Alegre, BR-RS, 2018.

1. Assistência Farmacêutica. 2. Assistência a  
Saúde. 3. Farmácia Clínica. 4. Medicamentos. 5.  
Pediatria. I. Bueno, Denise, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço aos meus pais, Jucimara e Sérgio (*in memorium*) e ao meu irmão Mateus, por serem meu porto seguro, pelo amor incondicional, pela paciência e apoio nos momentos mais difíceis e pela companhia nos momentos felizes. Muito obrigada por tudo que vocês me proporcionam, sem vocês nada disso seria possível!

Aos meus familiares e amigos pelas risadas nas horas de descontração, pela compreensão nos momentos de ausência, pela torcida e pensamentos positivos!

Aos meus colegas da Farmácia do Hospital Cristo Redentor do Grupo Hospitalar Conceição pela companhia diária, pela amizade e pelas experiências compartilhadas durante os últimos anos.

À minha orientadora, Denise Bueno, pelos ensinamentos, pelo auxílio em tudo o que foi necessário para o desenvolvimento deste trabalho e pela disponibilidade e empenho de responder a todas as minhas dúvidas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade de realização do mestrado e ampliação dos meus conhecimentos.

A todos que estiveram ao meu lado e contribuíram de uma forma ou de outra para a construção desse estudo e na minha qualificação.

Muito obrigada!

## RESUMO

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos critérios adotados para os adultos, mas muitas vezes não há evidência suficiente sobre segurança e eficácia para crianças e formulações adequadas, o que pode levar a um aumento no risco de eventos adversos nessa população. A falta de evidência se deve ao fato delas frequentemente, não serem incluídas em ensaios clínicos de novos fármacos. Neste cenário, o farmacêutico clínico, através das intervenções farmacêuticas (IFs), possui um desafio para reduzir eventos adversos relacionados a medicamentos e melhorar a qualidade dos cuidados dos pacientes pediátricos. Vários países já adotaram ações para suprir a carência de formulações e estudos pediátricos. O Brasil ainda não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, como também carece de uma política de estímulo à pesquisa em pediatria.

**Objetivos:** Identificar os artigos em periódicos científicos que realizaram o relato de IFs na população pediátrica e realizar uma análise documental descritiva a partir de publicações oficiais relacionados aos medicamentos para crianças no Brasil.

**Métodos:** estudo descritivo e qualitativo, no qual foram utilizados métodos distintos para alcançar os objetivos, através de uma revisão narrativa e análise documental.

**Resultados:** Foram descritas 35700 IFs realizadas com uma taxa de aceitação média de 92% por parte dos prescritores nos estudos. Na análise documental, foram selecionados dois documentos publicados a nível federal: Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010 e o documento da Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil (AFPB). Os documentos demonstram que está em construção o processo de disponibilização e uso racional de medicamentos adequados às crianças.

**Conclusão:** Através dos estudos é possível concluir que as IFs podem beneficiar a segurança do paciente e levar à identificação de potenciais erros, além da prevenção de eventos adversos relacionados a terapia medicamentosa. São necessárias pesquisas contínuas que utilizem métodos padronizados para avaliar desfechos e eventos, permitindo assim a comparação entre resultados. O documento AFPB é um documento oficial norteador para o desenvolvimento e construção de políticas para o processo medicamentoso para a população pediátrica brasileira.

**Palavras-chave:** Assistência Farmacêutica, Pediatria, Medicamentos.

## ABSTRACT

### *Pediatric Medications and Pharmaceutical Interventions: Reference Review*

Prescription of pediatric drugs follows the same criteria adopted for adults, but often there is insufficient evidence on safety and efficacy for children and appropriate formulations, which may lead to an increased risk of adverse events in this population. The lack of evidence it's because they are often not included in clinical trials of new drugs. In this scenario, the clinical pharmacist, through pharmaceutical interventions (PIs), has a challenge to reduce drug-related adverse events and improve the quality of care of pediatric patients. Several countries have already taken action to address the lack of formulations and pediatric studies. Brazil still does not have a specific regulation for registration and use of medicines in children, but it also lacks a policy to stimulate clinical research in pediatrics.

**Objectives:** To identify the articles in scientific journals that performed the reports of FIs in the pediatric population and to conduct a descriptive documentary analysis from official publications related to medicines for children in Brazil.

**Methods:** a descriptive and qualitative study, in which different methods were used to reach the objectives, through a narrative review and documentary analysis.

**Results:** A total of 35700 IFs were performed with a mean acceptance rate of 92% by prescribers in the studies. In the documentary analysis, two documents published at federal level were selected: National Therapeutic Form (FTN) 2010 and the document of the Pharmaceutical Assistance in Pediatrics in Brazil (AFPB). The documents demonstrate that the process of making available and rational use of medicines suitable for children is under construction.

**Conclusion:** Through the studies it is possible to conclude that PIs can benefit the safety of the patient and lead to the identification of potential errors, besides the prevention of adverse events related to drug therapy. Continuous research is needed that uses standardized methods to evaluate outcomes and events, thus allowing comparison of results. The AFPB becomes an official guiding document for the development and construction of policies for the drug process for the Brazilian pediatric population.

**Keywords:** Pharmaceutical Services, Pediatrics, Drugs.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
AFPB – Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil  
BVS – Biblioteca Virtual em Saúde  
DeCS – Descritores em Ciências da Saúde  
EMA – *European Medicines Agency*  
EUA – Estados Unidos da América  
FDA – *Food And Drug Administration*  
FTN – Formulário Terapêutico Nacional  
IF – Intervenção Farmacêutica  
IND – Investigação de novas drogas  
MeSH – *Medical Subject Headings*  
NL – Não licenciados  
OL – *Off-label*  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
PIP – Plano de Investigação Pediátrica  
PubMed - *Nacional Library of Medicine*  
PRISM - *Pediatric Risk of Mortality*  
SciELO - *Scientific Electronic Library Online*  
SIA – *Safety and Innovation Act*  
RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais  
UTIP – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>12</b>
<b>1.1 Objetivo Geral.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 Objetivos Específicos.....</b>	<b>12</b>
<b>ARTIGO 1 - Intervenções farmacêuticas em prescrições pediátricas: uma revisão narrativa.....</b>	<b>13</b>
<b>ARTIGO 2 - A situação dos medicamentos pediátricos no Brasil ao longo dos últimos 10 anos.....</b>	<b>28</b>
<b>DISCUSSÃO GERAL .....</b>	<b>38</b>
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>40</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>41</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>44</b>
<b>Apêndice 1 – Comprovante de submissão do Artigo 1 a periódico indexado.....</b>	<b>44</b>
<b>Apêndice 2 – Comprovante de submissão do Artigo 2 a periódico indexado.....</b>	<b>45</b>

## INTRODUÇÃO GERAL

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos critérios da adotada para adultos, embora haja mais particularidades e muitas vezes evidências insuficientes para garantir riscos e benefícios (FERREIRA *et al.*, 2012). Dessa forma, fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica nestes pacientes (LOUREIRO *et al.*, 2013). As evidências de mudanças mais significantes são observadas em relação à farmacocinética, pois estágios importantes como a absorção e metabolização de fármacos podem ser influenciados por variações de pH, tempo de esvaziamento gástrico, motilidade gastrointestinal, deficiência enzimática e imaturidade hepática (SANTOS, 2009).

Adicionalmente, existe a dificuldade de realização de ensaios clínicos nesta população que está relacionada à falta de informações relevantes da terapêutica em crianças, particularmente referente à elucidação plena de dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e farmacoepidemiológicos (KEARNS, 2003). Por isso, o termo “órfãs terapêuticas” foi utilizada para descrever as crianças por não serem incluídas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos devido a motivos legais, éticos e econômicos (SANTOS, 2009; BORGES, 2012; FERREIRA *et al.*, 2012).

Outro fato que dificulta a prescrição para pacientes pediátricos é a reduzida disponibilidade de medicamentos aprovados para o uso neste grupo e a falta de formas farmacêuticas adequadas, tornando comum a prática da prescrição de medicamentos de uso *off-label* ou não licenciados (SILVA, 2008; TRAMONTINA, 2011; LOUREIRO *et al.*, 2013). O termo *off-label* (OL) considera os medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação à faixa etária, à dose, à frequência, à apresentação, à via de administração ou à indicação para o uso em crianças. Medicamentos não licenciados (NL) para o uso em crianças, que incluiria medicamentos não aprovados para o uso em crianças, contra-indicados para o uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital ou sem a dosagem especificada para crianças (CARVALHO *et al.*, 2003; SANTOS, 2009; LOUREIRO *et al.*, 2013). O uso NL de medicamentos em crianças refere-se ao

medicamento que sequer foi aprovado ou registrado para este público junto ao órgão sanitário regulamentador (LOUREIRO *et al.*, 2013).

Países como os Estados Unidos da América (EUA) com suas agências regulatórias como, a *Food and Drug Administration* (FDA), vêm buscando motivar a indústria farmacêutica a suprir a carência de medicamentos necessários para o uso em pacientes pediátricos. Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) se mobilizou sobre o assunto e estabeleceu uma série de medidas envolvendo uma regulação específica para o uso de medicamentos na infância e ao desenvolvimento de medicamentos para uso na população pediátrica (CARVALHO, 2016; RIETNALES *et al.*, 2016). Em relação ao Brasil, os medicamentos são regularizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas o país ainda não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças (CARVALHO, 2016).

A maioria dos pacientes pediátricos hospitalizados utiliza vários medicamentos simultaneamente, levando a um potencial desenvolvimento de interação medicamentosa (ALMEIDA *et al.*, 2007). Muitas das reações adversas a medicamentos e insucesso de esquemas terapêuticos podem ser causadas por estas interações, sendo ainda mais graves em pacientes pediátricos (NOVAES; GOMES, 2006). A equipe de profissionais da saúde deve aumentar a atenção durante a administração e medicamentos, por estarem envolvidos diretamente nesse processo (LOPES *et al.*, 2013).

É consenso que a probabilidade de ocorrerem erros e eventos adversos é maior conforme a intensidade do cuidado, a severidade da doença e a complexidade do sistema provedor da assistência. Por isso, com o intuito de garantir a diminuição de eventos adversos ou danos ao paciente ocasionados pelo cuidado de saúde, torna-se essencial a interação dos profissionais envolvidos na assistência do cuidado ao paciente, pois assim podem ser avaliados os riscos e os benefícios da terapia medicamentosa, esclarecendo dúvidas sobre os medicamentos utilizados para a equipe clínica, sempre priorizando o cuidado integral e a segurança do paciente (CHEADE, 2013).

Neste cenário, o farmacêutico clínico possui um desafio para reduzir eventos adversos relacionados a medicamentos. Através da realização das intervenções farmacêuticas (IFs) junto a equipe, o farmacêutico tem o intuito de garantir a segurança do paciente e melhorar a qualidade dos cuidados dos pacientes

pediátricos. As atividades desenvolvidas por farmacêuticos clínicos objetivam que o paciente receba uma farmacoterapia adequada, com resultados terapêuticos definidos, minimizando conseqüentemente os resultados desfavoráveis da terapia medicamentosa, além de diminuir custos (REIS *et al.*, 2013; DALTON; BYRNE, 2017).

Evidências na literatura comprovaram que as IFs têm um impacto positivo nos orçamentos hospitalares, mas é difícil elucidar quais intervenções são mais custo-efetivas. Intervenções que economizam custos muitas vezes incluem a interrupção de medicamentos desnecessários, a mudança para medicamentos com custo menor ou a alteração da via de administração (REIS *et al.*, 2013; CARDINAL; FERNANDES, 2014). Apesar da relevância das IFs para o uso racional de medicamentos ser aceita atualmente e o impacto positivo das IFs esteja bem estabelecido na literatura, a maioria dos relatos envolvem somente pacientes adultos.

Portanto, o presente estudo visa realizar uma revisão sobre a situação dos medicamentos pediátricos no Brasil e as intervenções farmacêuticas realizadas em pacientes pediátricos em hospitais. Assim, para uma melhor organização da apresentação dessa dissertação, a seguir são apresentados os objetivos do estudo, os quais deram origem aos dois artigos que compõem a dissertação. Em seguida, a discussão geral e o seu fechamento com as considerações finais.

## **OBJETIVOS**

### **1.1 Objetivo Geral**

Realizar estudo sobre a situação dos medicamentos pediátricos no Brasil e as intervenções farmacêuticas realizadas em pacientes pediátricos em hospitais.

### **1.2 Objetivos Específicos**

- Identificar e caracterizar relatos sobre intervenções farmacêuticas em pacientes pediátricos internados em hospitais.
- Realizar uma análise documental descritiva a partir de documentos oficiais publicados ao longo dos últimos 10 anos no Brasil que se relacionem com as orientações sobre medicamentos destinados a crianças.

## ARTIGO 1

### **Intervenções farmacêuticas em prescrições pediátricas: uma revisão narrativa**

*Pharmaceutical interventions in pediatric prescriptions: a narrative review*

Gabriela Curbeti Becker<sup>1</sup>, Denise Bueno<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ensino na Saúde (PPGENSAU), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

#### **Resumo**

As intervenções farmacêuticas (IFs) são um componente importante no papel do farmacêutico clínico na prevenção de eventos adversos relacionados a medicamentos. A maioria dos estudos aborda as IFs em pacientes adultos e ainda há uma lacuna de informações sobre essas intervenções na população pediátrica. Trata-se de uma revisão narrativa sobre as IFs em prescrições de medicamentos de pacientes pediátricos internados em hospitais. A coleta de dados foi realizada entre julho e agosto de 2018 em três bases de dados e foram selecionados artigos publicados entre janeiro de 2010 a julho de 2018. As IFs apresentaram resultados positivos para os pacientes pediátricos. No total, foram descritos 35700 IFs realizadas com uma taxa de aceitação média de 92% por parte dos prescritores nos estudos que quantificaram a aceitação. A classe de medicamentos mais envolvidas nas IFs foi a de anti-infecciosos. Através dos estudos é possível concluir que as IFs podem beneficiar a segurança do paciente e levar à identificação de potenciais erros, além da prevenção de eventos adversos relacionados a terapia medicamentosa. São necessárias pesquisas contínuas que utilizem métodos padronizados para avaliar desfechos e eventos, permitindo assim a comparação entre resultados.

**Descritores:** Farmácia, Pediatria, Hospital

## **Abstract**

Pharmaceutical interventions (PIs) are an important component in the role of the clinical pharmacist in the prevention of drug-related adverse events. Most studies show the PIs in adult patients and there is still a lack of information on these interventions in the pediatric population. This is a narrative review of PIs in prescriptions of pediatric patients admitted to hospitals. Data collection was performed between July and August 2018 in three databases and articles published between January 2010 and July 2018 were selected. The PIs presented positive results for pediatric patients. In total, 35700 IFs were performed with an average acceptance rate of 92% by prescribers in the studies that quantified acceptance. The class of drugs most involved in the PIs was the anti-infectives. The studies it is possible to conclude that PIs can benefit the safety of the patient and lead to the identification of potential errors, besides the prevention of adverse events related to drug therapy. However, further research using standardized methods is required and the same outcomes and events are studied, thus allowing a comparison between results.

**Keywords:** Pharmacy, Pediatrics, Hospital

## **Introdução**

Um dos maiores desafios do cuidado em saúde é melhorar a segurança do paciente através da prevenção de erros que resultam em eventos adversos. Ao longo dos últimos anos, as organizações de saúde têm se preocupado cada vez mais com a qualidade do atendimento e segurança do paciente. Os eventos adversos são comuns nessas instituições e são relacionados principalmente com o uso de medicamentos. Mesmo a maioria dos eventos adversos sendo considerados evitáveis, ainda são responsáveis por um aumento expressivo de tempo de internação, morbidade, mortalidade e custos hospitalares<sup>1</sup>. A Organização Mundial da Saúde (OMS) preocupada com a situação, propôs o “Uso Seguro de Medicamentos” como tema do terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente, sendo que considera que as populações de faixa etárias extremas, como as crianças, as mais susceptíveis a eventos adversos e, portanto, demandam um maior número de intervenções para preveni-los<sup>2</sup>.

A maioria dos estudos sobre eventos adversos relacionados a medicamentos são limitados a pacientes adultos, menos é conhecido sobre a

epidemiologia de eventos adversos e lesão associada em pacientes pediátricos. As primeiras publicações sugeriram que lactentes e crianças hospitalizadas apresentam maior risco de estarem envolvidos em um evento adverso devido a fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento que influenciam na resposta farmacológica nestes pacientes, erros de cálculo na dosagem do medicamento e incapacidade de se comunicar com os cuidadores<sup>3,4</sup>.

Outro fator a ser considerado em relação aos pacientes pediátricos é que a maioria dos medicamentos disponíveis foram desenvolvidos para o uso em adultos. Isso se deve ao fato de as crianças frequentemente não participarem de ensaios clínicos, devido a barreiras de cunho ético e metodológico, o que levou a criação do termo “órfãs terapêuticas” para essa população. Exemplos como malformações congênitas associada à talidomida, a síndrome do bebê cinza associada ao uso de cloranfenicol no período neonatal e, mais a arritmia com o uso de cisaprida no tratamento de refluxo gastroesofágico, chamou a atenção para a necessidade de normas, a fim de regular a experimentação e comércio de novos medicamentos para crianças, garantindo segurança e eficácia<sup>5,6</sup>. Diante da falta de formulações adequadas para crianças e a escassez de evidências disponíveis sobre segurança e eficácia, o que leva a um aumento de risco de eventos adversos nessa população<sup>7</sup>.

Neste cenário, o farmacêutico clínico possui um desafio para reduzir eventos adversos a medicamentos e melhorar a qualidade dos cuidados dos pacientes pediátricos. A Farmácia Clínica tem como intuito garantir o uso racional e seguro dos medicamentos, realizado de forma interprofissional e com atividades centradas no paciente, com o objetivo de otimizar a terapêutica farmacológica<sup>8</sup>. As atividades desenvolvidas por farmacêuticos clínicos possuem o intuito de garantir ao paciente uma farmacoterapia adequada, com resultados terapêuticos definidos, minimizando conseqüentemente os resultados desfavoráveis da terapia medicamentosa, além de diminuir custos<sup>9</sup>.

As intervenções farmacêuticas (IFs) são um componente importante no papel do farmacêutico clínico na prevenção de eventos adversos relacionados a medicamentos. Evidências na literatura comprovaram que as IFs têm um impacto positivo nos orçamentos hospitalares, mas é difícil elucidar quais intervenções são mais custo-efetivas. Intervenções que economizam custos muitas vezes incluem a interrupção de medicamentos desnecessários, a mudança para medicamentos com custo menor ou a alteração da via de administração<sup>9,10</sup>.

A prática diária dos farmacêuticos clínicos compreende uma ampla variedade de intervenções sobre medicamentos, sendo que a classificação e documentação das IFs melhoram as habilidades de avaliação dos farmacêuticos e a qualidade da assistência<sup>11</sup>. Apesar da relevância das IFs para o uso racional de medicamentos ser aceita atualmente e o impacto positivo das IFs esteja bem estabelecido na literatura, a maioria dos relatos envolvem somente pacientes adultos.

Assim, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão narrativa para identificar e caracterizar os artigos disponíveis em periódicos científicos que realizaram o relato de IFs nas prescrições de medicamentos na população pediátrica.

## **Metodologia**

Este estudo constitui uma revisão narrativa de caráter descritivo a respeito do desenvolvimento de IFs em prescrições de medicamentos de pacientes pediátricos internados em hospitais. A coleta de dados foi realizada entre julho e agosto de 2018. Utilizou-se para as pesquisas as bases de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Nacional Library of Medicine* (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Como critério de elegibilidade para inclusão dos artigos no estudo: descrição de IFs em prescrições de medicamentos na população pediátrica, os estudos deveriam estar disponíveis na forma de artigos científicos. Anais, monografias, dissertações, teses, revisões e boletins informativos foram excluídos da revisão. Selecionou-se artigos publicados entre janeiro de 2010 a julho de 2018. As referências dos artigos selecionados foram verificadas com a finalidade de identificar outros artigos que atendessem aos critérios de inclusão e que não houvessem sido localizados nas bases de dados consultadas no período. Artigos que relataram análises de IFs nas populações pediátrica e populações adultas concomitantemente foram excluídos do estudo. Estudos que relatavam somente sobre a conciliação farmacêutica nas transições do cuidado na população pediátrica também foram excluídos deste estudo.

A busca para identificar os estudos iniciou com uma revisão no intuito de identificar descritores suficientemente sensíveis que localizassem os artigos para cumprir os objetivos da pesquisa. Para compor a estratégia de busca, foram

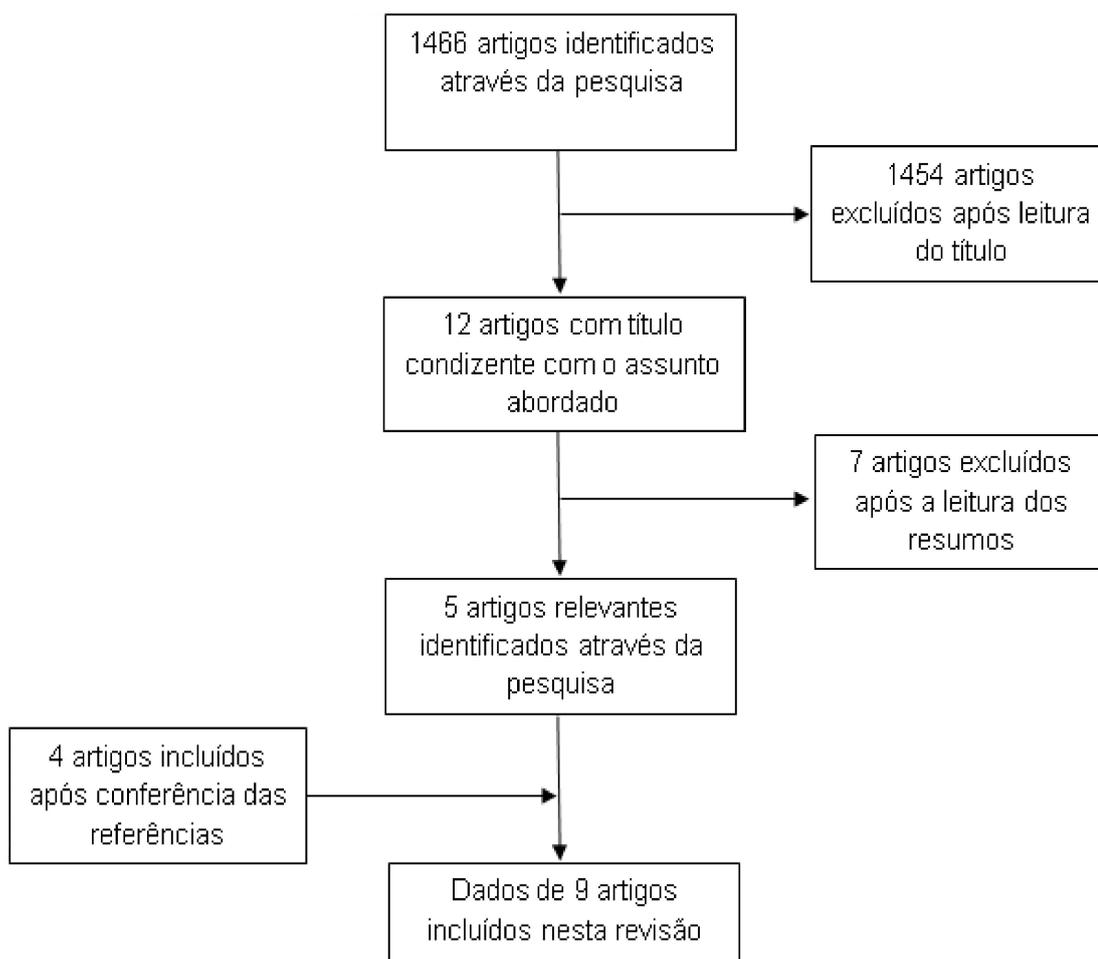
identificados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) na BIREME em português e termos MeSH (*Medical Subject Headings*) no PubMed. A busca se limitou aos idiomas inglês e português. Os Decs utilizados foram: farmácia, pediatria e hospital. Os termos MesH foram *pharmacists*, *paediatrics* e *hospital*. Os termos e descritores foram combinados entre si, para viabilizar a busca de artigos relacionados ao objetivo deste estudo.

Foi realizada a leitura dos títulos dos artigos e pré-selecionados os que se enquadravam no tema. Após a pré-seleção foi realizada a leitura seletiva do resumo de cada artigo com a finalidade de eleger os artigos de acordo com os critérios estabelecidos. Foram extraídos dos artigos: autores, ano de publicação, país onde foi realizado o estudo, número de intervenções, desenho do estudo, metodologia de intervenção e resultados. Por último, foi realizada a análise dos textos e a realização de leitura interpretativa e redação.

## **Resultados**

As estratégias de busca permitiram a identificação de 1466 artigos nas bases de dados selecionadas. Ao longo das análises dos títulos e resumos um total de 1461 artigos foram excluídos por diversos motivos: assunto não condizente com o abordado, não apresentação de resumos ou artigos na íntegra e artigos em idiomas diferentes dos selecionados. Incluíram-se quatro artigos a partir da análise manual das referências dos artigos selecionados. Ao total foram selecionados nove artigos para análise do texto integral que irão compor a revisão sobre o assunto. A figura 1 ilustra a estratégia de busca e o processo de seleção dos artigos.

Os detalhes dos nove artigos selecionados se encontram na tabela 1. Todos os estudos foram publicados entre 2012 e 2018 e concluíram que a intervenção do farmacêutico no uso de medicamentos melhora os desfechos dos pacientes internados. Esses estudos foram conduzidos no Austrália, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Estados Unidos da América, França, Holanda, Paquistão e Suíça. Dos nove artigos selecionados, seis eram prospectivos, dois eram retrospectivos e um era um ensaio clínico randomizado. Os artigos avaliavam o número de intervenções realizadas, o tipo de intervenção, a aceitação das IFs pelos prescritores, detecção dos erros, os medicamentos mais envolvidos nas IFs e o impacto das IFs através de indicadores.



**Figura 1.** Diagrama de fluxo da revisão narrativa.

**Tabela 1.** Características dos estudos selecionados (n=9).

<b>Autor principal e ano de publicação</b>	<b>Local e ano de realização do estudo</b>	<b>Desenho e metodologia</b>
Cunningham <sup>12</sup> (2012)	EUA, 2010	Estudo prospectivo. Foi realizada a coleta de IFs por farmacêuticos e erros de medicação durante o período. As IFs foram definidas como otimização de dose, recomendação de terapia medicamentosa, exames laboratoriais necessários, erro (prescrição, separação e administração), compatibilidade, dúvidas na administração de medicamentos, solicitação de informações sobre fármacos e outros.

---

Maat (2012) <sup>1</sup>	Holanda, 2004-2008	Coorte prospectiva com controle de caso aninhado. Prescrições de medicamentos eletrônicos para pacientes pediátricos internados foram verificados e, se necessário, intervenções foram feitas pelo farmacêutico clínico pediátrico. Prescrições que requerem intervenção (casos) foram comparados com prescrições que não exigiam intervenções (controles).
Zhang <sup>13</sup> (2012)	China, 2010-2011	Ensaio clínico randomizado. Foi realizado um estudo controlado randomizado de 160 pacientes pediátricos com doença do sistema nervoso, doença do sistema respiratório ou doença do sistema digestivo, que foram alocados aleatoriamente em dois grupos, com 80 pacientes em cada grupo. Intervenções de farmacêuticos clínicos no grupo experimental incluíram responder dúvidas de médicos e enfermeiros, realizar recomendações sobre o tratamento, verificação de prescrições e aconselhamento ao paciente na alta. No grupo controle, os pacientes foram tratados sem intervenções farmacêuticas.
Prot-Labarthe <sup>6</sup> (2013)	Bélgica, Canadá, França e Suíça, 2009- 2010	Estudo prospectivo e multicentro de seis meses. Problemas relacionados a medicamentos e intervenções foram compiladas de quatro centros pediátricos. Dados sobre pacientes, medicamentos envolvidos, intervenção realizada, documentação, aceitação da intervenção e impacto estimado da intervenção foram analisados.
Ramadaniati <sup>14</sup> (2014)	Austrália, 2011-2012	Estudo prospectivo observacional. O investigador principal observou e documentou todas as intervenções clínicas realizadas por farmacêuticos

---

---

		<p>clínicos entre 35 e 37 dias em cada uma das cinco alas de estudo dos três locais de prática: unidade de pediatria geral, unidade cirúrgica de pediatria e unidade de pediatria hematologia-oncologia. As taxas, tipos e significância das intervenções dos farmacêuticos nos diferentes locais foram comparadas.</p>
Tripathi <sup>15</sup> (2015)	EUA, 2003- 2013	<p>Estudo retrospectivo. Foi realizada a revisão dos registros de intervenções de farmacêuticos na UTIP (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica), com um período distinto de aumento da presença de farmacêutico a partir de 2008. Foram comparados dados demográficos e resultados em pacientes que tiveram e não tiveram intervenções farmacêuticas durante os 2 períodos (2003-2007 e 2008-2013).</p>
Okumura <sup>16</sup> (2016)	Brasil, 2012	<p>Estudo prospectivo transversal. Realizado em uma UTIP de hospital da comunidade com 12 leitos. Foram incluídos indivíduos com menos de 18 anos internados para análise descritiva, quando receberam uma intervenção farmacêutica.</p>
Hanque <sup>17</sup> (2017)	Paquistão, 2016	<p>Estudo prospectivo e descritivo. Foi realizado o desenho de um programa para avaliação do uso de antimicrobianos que contemplava os seguintes fatores: seleção de agente apropriado, baseado nas características do paciente, origem do paciente (comunidade ou outro hospital/enfermaria), antibióticos anteriores utilizados, doença atual, natureza da doença, detalhes microbiológicos disponíveis se qualquer houver antes da admissão, dose apropriada, descalonamento - término ou</p>

---

---

mudança de antibiótico com espectro estreito com base no diagnóstico definitivo após 48 horas e recomendação sobre interações ou monitorização da terapia. O farmacêutico discutia esses fatores nos *rounds* com a equipe e realizava as devidas intervenções. Uma comparação foi realizada antes e depois da implementação desse programa.

LaRoche <sup>18</sup> (2018)	EUA, 2009- 2011	Estudo retrospectivo. O farmacêutico clínico estava presente durante os <i>rounds</i> interprofissionais e nas tardes aproximadamente 25 horas por semana e 12 dias por mês. Atividades incluíram rodadas de pacientes, participação em emergências médicas, e ajuste nas terapias medicamentosas conforme necessário. Os dados foram registrados e após analisados.
---------------------------------	--------------------	--

---

A tabela 2 sumariza os resultados de cada estudo, o que no total conta com a descrição de 35700 IFs realizadas com uma taxa de aceitação média de 92% por parte dos prescritores nos estudos que quantificaram a aceitação, exceto em Maat *et al.* onde a aceitação foi considerada baixa, apenas 57,5%. Alguns desfechos impactantes emergem desses estudos baseados na documentação das intervenções, como por exemplo, no estudo de Haque *et al.*, onde houve uma diminuição de 64% no uso de antibióticos e uma redução de 58% de custo. A mortalidade também foi avaliada nesse estudo e antes da implementação do programa de avaliação pelo farmacêutico era de 16,2% e após a implementação era de 15,7%. Porém, o estudo de LaRoche *et al.* obteve um dado diferente: a mortalidade foi maior no grupo onde ocorreram as intervenções. Isso pode ser devido ao fato de que o grupo de intervenção possuía maior pontuação no PRISM (*Pediatric Risk of Mortality*).

Dos nove estudos incluídos nesta revisão, seis foram desenvolvidos em unidades de terapia intensiva pediátrica (UTIP). Outro dado importante de se observar é que a classe mais envolvida nas IFs foram os anti-infecciosos de uso sistêmico, seguido de analgésicos e fármacos atuantes no sistema digestivo e

metabolismo. O estudo de Haque *et al.*, foi um estudo diferenciado, pois somente avaliou as IFs realizadas pelo farmacêutico no uso de anti-infeccioso. Doses inadequadas e sugestões de mudanças na terapia medicamentosa foram as IFs mais comuns relatadas nos estudos.

Okumura *et al.*, único estudo brasileiro, traz a aceitação das IFs tanto pela equipe médica, quanto pela equipe de enfermagem, que foi em torno de 89%. Prot-Labarthe *et al.* quantificou o número de IFs realizadas juntamente à equipe de enfermagem que foi de 23% e junto com a equipe médica foi de 73%.

**Tabela 2.** Resultados dos estudos selecionados (n=9).

<b>Autor principal e ano de publicação</b>	<b>Principais resultados</b>
Cunningham <sup>12</sup> (2012)	1315 IFs, com uma taxa de 21 IFs por dia. Erros estimados foram de 24,5%. A IF mais comum foi a recomendação de mudança na terapia medicamentosa (46%). A maioria das IFs ocorreram na unidade geral de pediatria.
Maat <sup>1</sup> (2012)	1577 IFs em 138449 prescrições foram feitas, sendo que 81% das intervenções podiam resultar em eventos adversos relacionados a medicamentos. Intervenções em anti-infecciosos para uso sistêmico foram feitas com mais frequência. A maioria das Ifs foi devido a doses inadequadas (45%). O risco de intervenções foi maior para crianças de 1 mês a 2 anos do que de 12 a 18 anos de idade (OR = 1,97 (IC 95% 1,63 a 2,38)).
Prot-Labarthe <sup>6</sup> (2013)	996 intervenções foram registradas: 238 (24%) na França, 278 (28%) no Canadá, 351 (35%) na Suíça e 129 (13%) na Bélgica. Os principais problemas com medicamento foram a técnica de administração inadequada (29%), sem indicação de tratamento (25%) e dose mais alta do que a recomendada (11%). As IFs foram principalmente com o intuito de otimizar o modo de administração (22%), ajuste de

dose (20%) e monitorização terapêutica (16%). As duas principais classes de medicamentos foram os anti-infecciosos para uso sistêmico (23%) e do sistema digestivo e do metabolismo (22%).

- Zhang<sup>13</sup> (2012) 109 IFs sendo que 47 foram consultas para médicos e enfermeiros, 31 foram sugestões de alteração no tratamento e 31 foram relacionados a prevenção de erros.
- Ramadaniati<sup>14</sup> (2014) 982 intervenções foram documentadas nos três contextos de prática ao longo da duração do estudo. Ajuste de dose foi a IF mais frequente na unidade de pediatria geral e cirurgica, diferente da unidade de hematologia-oncologia onde a recomendação da prescrição de uso regular foi a IF mais frequente. A classe de medicamentos mais envolvidas foram os anti-infecciosos de uso sistêmico, seguido dos analgésicos e sistema digestivo e do metabolismo.
- Tripathi<sup>15</sup> (2015) 27773 IFs realizadas, a mais frequente foi relacionada a mudanças na terapia medicamentosa ou monitoramento de terapia (79,8%, n=22165). A IFs foram mais realizadas em pacientes mais jovens, mais doentes e internados na UTIP.
- Okumura<sup>16</sup> (2016) 141 problemas detectados pelos farmacêuticos, sendo que as IFs mais frequentes foram em relação: prevenção de soluções intravenosas incompatíveis (21%) e doses inadequadas (17% devido à doses baixas e altas). Entre os dez principais medicamentos envolvidos, seis eram anti-infecciosos: meropenem, vancomicina, piperacilina-tazobactam, cefepime e oseltamivir.
- Hanque<sup>17</sup> (2017) 29 IFs e incluíram: ajuste de dose (n=11), seleção de antibiótico (n=15), descalonamento (n=5), recomendação de
-

---

monitoramento e interações (n=6). A mortalidade foi 16,2% e 15,7% durante a fase anterior a implementação do programa e após a implementação do programa, respectivamente.

LaRochelle<sup>18</sup> (2018) 2073 intervenções realizadas, uma média de 4,4 intervenções por paciente. Recomendações de dose (26,6%), recomendação relacionadas a farmacocinética (20,1%) e descontinuação de medicamentos (17,5%) foram os mais comuns tipos de intervenções realizadas.

---

## Discussão

O farmacêutico clínico pediátrico traz benefícios através da identificação de potenciais eventos adversos relacionados a terapia medicamentosa e conseqüentemente, contribui para a segurança do paciente e um desfecho positivo do paciente. Apesar da importância já bem estabelecida do farmacêutico clínico, experiências vêm discretamente sendo relatadas e a importância desses serviços para o cuidado de crianças e adolescentes tem levado a resultados interessantes, mas que certamente são sub-relatados<sup>15,16</sup>.

A aceitação das IFs foi considerada alta em todos os estudos que a avaliaram, exceto em Maat *et al.*, indicando uma confiança da equipe no profissional farmacêutico. É importante que o farmacêutico esteja inserido na equipe multiprofissional, pois dessa forma pode contribuir na prevenção de erros e eventos adversos<sup>19</sup>. A maioria dos estudos foi avaliado em UTIP, pois os pacientes internados nessas unidades são pacientes com condições clínicas complexas e que necessitam de muitas intervenções. O cuidado de uma equipe multiprofissional nesses pacientes complexos vem sendo associado a diminuição de erros e melhora de desfechos. A realização de *rounds* diários com a equipe multiprofissionais de UTIP tem contribuído para a diminuição da mortalidade desses pacientes<sup>15</sup>. Esse dado vem ao encontro da diminuição da mortalidade encontrada no estudo de Haque *et al.*

A classe mais envolvida nas IFs nos estudos incluídos nessa revisão foram os anti-infecciosos. O uso dessa classe de medicamentos está relacionado com o fato de que a maioria dos estudos ocorreu em UTIP, onde o uso de anti-infecciosos é

muito alto devido à casos de sepse, infecções e profilaxias cirúrgicas. A utilização frequente de anti-infecciosos pode levar a diversos problemas relacionados a terapia medicamentosa como a resistência aos anti-infecciosos, toxicidade de fármacos e interações medicamentosas<sup>17</sup>.

Esse estudo pode avaliar as IFs de várias instituições de saúde em vários países de diferentes continentes. Entretanto, é difícil comparar os estudos, pois cada um avalia as IFs de uma maneira, não há um método padronizado para avaliação do impacto da ação do farmacêutico na população pediátrica. Outro ponto importante a se levar em consideração é a heterogeneidade dos desfechos descritos e o desenho dos estudos.

### **Conclusão**

Através dos estudos é possível concluir que o farmacêutico clínico pode contribuir de forma positiva nos desfechos dos pacientes pediátricos. A participação desse profissional em *rounds* com outros profissionais da saúde, como médicos e enfermeiros, pode beneficiar a segurança do paciente. A discussão do uso de medicamentos com a equipe pode levar à identificação de potenciais erros e prevenção de eventos adversos relacionados a terapia medicamentosa.

Ainda são necessárias mais pesquisas que utilizem métodos padronizados e estudem os mesmos desfechos e eventos, permitindo assim a comparação clara entre os resultados e uma avaliação mais precisa da atuação do farmacêutico clínico em unidades hospitalares de pediatria.

### **Referências Bibliográficas**

1. Maat B, Au YS, Bollen CW, Vught AJ, Egberts TCG, Rademaker CMA; Clinical pharmacy interventions in paediatric electronic prescriptions. Arch Dis Child. 2013 Mar;98(3):222-7.
2. Sheikh A, Dhingra-Kumar N, Kelley E, Kienyc MP, Donaldson LJ. The third global patient safety challenge: tackling medication-related harm. Bull World Health Organ. 2017; 95:546–546.
3. Wang JK, Herzog NS, Kaushal R, Park C, Mochizuki C, Weingarten SR. Prevention of Pediatric Medication Errors by Hospital Pharmacists and the Potential Benefit of Computerized Physician Order Entry. Pediatrics. 2007;119:e77.

4. Drovandi A, Robertson K, Tucker M, Robinson N, Perks S, Kairuz T. A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric hospital patients, *European Journal of Pediatrics*. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3187-x>.
5. 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, 36(4): 180-186.
6. Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussieres JF, Brion F, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries *Int J Clin Pharm*. 2013; 35:251–259.
7. Shangera N, Chan P, Khaki ZF, Planner C, Lee KKC, Cranswick NE, et al. Interventions of Hospitals Pharmacists in Improving Drug Therapy in Children. *Drug Safety*. 2006;29(11):1031-1047.
8. ACCP, American College of Clinical Pharmacy. Clinical Pharmacy Defined. Disponível em: <https://www.accp.com/about/clinicalPharmacyDefined.aspx>. Acesso em 26 de Junho de 2018.
9. Reis W, Scopel CT, Correr CJ, Andrzejewski VMS. Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. *Einstein*. 2013;11(2):190-196.
10. Dalton K; Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integrated Pharmacy Research and Practice*. n.6, p.37-46, 2017.
11. Maes KA, Studer H, Berger J, Hersberger KE, Lampert ML. Documentation of pharmaceutical care: Validation of a intervention oriented classification system. *J Eval Clin Pract*. 2017;1-13.
12. Cunningham KJ. Analysis of Clinical Interventions and the Impact of Pediatric Pharmacists on Medication Error Prevention in a Teaching Hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2012;17(4):365–373.
13. Zhang C, Zhang L, Huang L, Luo R, Wen J. Clinical Pharmacists on Medical Care of Pediatric Inpatients: A Single-Center Randomized Controlled. *Trial*. *PLoS ONE* 7(1): e30856. doi:10.1371/journal.pone.0030856.
14. Ramadaniati HU, Lee YP, Hughes JD (2014) The Difference in Pharmacists' Interventions across the Diverse Settings in a Children's Hospital. *PLoS ONE* 9(10): e110168. doi:10.1371/journal.pone.0110168.

15. Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Artaga GM. Impact of Clinical Pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice: An 11-Year Tertiary Center Experience. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015;20(4):290–298.
16. Okumura LM, Silva DM, Comarella L. Relação entre o uso seguro de medicamentos e Serviços de Farmácia Clínica em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):397-402.
17. Haque A, Hussain K, Ibrahim R, Abbas Q, Ahmed AS, Jurair H, Ali AS. Impact of pharmacist-led antibiotic stewardship program in a PICU of low/middle-income country. *BMJ Open Quality*. 2018;7:e000180. doi:10.1136/bmjog-2017-000180.
18. LaRochelle JM, Jack K, Kitto BA, Karpinski A, Creel AM. Comparative analysis of clinical pharmacy interventions in a pediatric intensive care unit. *Crit Care Shock*. 2018; 21:7-14.
19. Finatto RB, Caon S, Bueno D. Intervenção farmacêutica como indicador de qualidade de assistência hospitalar. *Rev. Bras. Farm.* 2012;93(3): 364-370.

## ARTIGO 2

### **A situação dos medicamentos pediátricos no Brasil ao longo dos últimos 10 anos**

*The situation of pediatric medicines in Brazil over the last 10 years*

Gabriela Curbeti Becker<sup>1</sup>, Denise Bueno<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Assistência Farmacêutica (PPGASFAR), Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Programa de Pós-Graduação em Ensino na Saúde (PPGENSAU), Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.

#### **Resumo**

**Objetivo:** realizar uma análise documental descritiva a partir de documentos oficiais publicados ao longo dos últimos 10 anos no Brasil que se relacionem com as orientações sobre medicamentos destinados a crianças. **Métodos:** Busca de documentos realizada de forma *online*, publicadas a partir de 2008. As informações coletadas foram compiladas e analisadas. **Resultados:** Foram selecionados dois documentos publicados a nível federal: Formulário Terapêutico Nacional (FTN) 2010 e o documento da Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil (AFPB) 2017. Os documentos demonstram que está em construção o processo de disponibilização e uso racional de medicamentos adequados às crianças, através da consolidação da AFPB, que visa discutir e resolver as necessidades de desenvolvimento e produção de apresentações apropriadas às crianças, como os fármacos para o tratamento condições congênitas e condições infecciosas. O FTN é um documento de orientação para prescrição, dispensação e uso racional de medicamentos, porém se encontra desatualizado, pois há uma RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) do ano de 2017. **Conclusão:** Espera-se que com o desenvolvimento das estratégias e recomendações contidas no documento da AFPB haja uma melhora na assistência à saúde da população pediátrica em relação aos medicamentos.

**Descritores:** Pediatria, Legislação de Medicamentos, Uso de Medicamentos

## Abstract

**Objective:** to conduct a descriptive documentary analysis based on official documents published during the last 10 years in Brazil that relate to guidelines on medicines for children. **Methods:** Search of documents carried out online, published as of 2008. The information collected was compiled and analyzed. **Results:** Two documents published at the federal level were selected: National Therapeutic Form (FTN) 2010 and the document of Pharmaceutical Assistance in Pediatrics in Brazil (AFPB) 2017. The documents demonstrate that the process of availability and rational use of appropriate drugs is under construction to children through the consolidation of the AFPB, which aims to discuss and address the developmental needs and production of appropriate presentations to children, such as drugs for treatment congenital conditions and infectious conditions. The FTN is a guiding document for the prescription, dispensation and rational use of medicines, but it is outdated because there is a RENAME (National Drug List) for the year 2017. **Conclusion:** It is expected that with the development of strategies and recommendations contained in the AFPB document there is an improvement in the health care of the pediatric population in relation to medicines. **Keywords:** Pediatrics, Legislation drug, Drug utilization

## Introdução

A população pediátrica apresenta fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento, que influenciam na resposta dos medicamentos nesses pacientes. As evidências de mudanças mais significativas são observadas em relação à farmacocinética<sup>1</sup>. Apesar, da prescrição de medicamentos em pediatria seguir os mesmos critérios adotados para os adultos, essa população apresenta particularidades e muitas vezes não há evidência suficiente para garantir os riscos e benefícios da terapia medicamentosa<sup>2</sup>.

Durante décadas, eram poucos os medicamentos com aprovação para uso pediátrico, pois a maioria dos medicamentos disponíveis foram desenvolvidos para o uso em adultos. As crianças, frequentemente, não são incluídas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos e isso deve-se, por um lado, à falta de interesse comercial da indústria farmacêutica por esta população. Por outro lado, deve-se à dificuldade de pesquisa na população pediátrica, cujas barreiras têm sido fundamentalmente de cunho ético e metodológico<sup>3</sup>.

Situações ao longo da história demonstraram que a resposta das crianças em relação a alguns fármacos é diferente da resposta dos adultos. Um exemplo de medicamento que apresenta essa diferença é o cloranfenicol. Durante o uso deste fármaco em neonatos foi possível identificar a síndrome do bebê cinzento. Outro episódio observado foi em relação ao uso de sulfonamidas que podem levar ao desenvolvimento de severo dano cerebral relacionado com hiperbilirrubinemia. Também foi verificado o desenvolvimento de arritmia cardíaca durante o uso de cisaprida para o tratamento de refluxo gastrointestinal. Esses exemplos de efeitos não são observados em adultos quando utilizam esses medicamentos<sup>4,5</sup>.

A extrapolação de dados provenientes de estudos de medicamentos realizadas apenas na população adulta não é recomendada, devido a ocorrência de situações como as descritas anteriormente. Entretanto, na prática clínica, as crianças e adolescentes são frequentemente submetidas à terapia medicamentosa, mesmo sem estudos de segurança e eficácia. Essa prática configura o uso *off-label* (OL) e/ou não licenciado (NL) de medicamentos e que está comprovadamente associado a um aumento dos efeitos adversos<sup>2,6</sup>.

Também há uma falta de formulações adequadas para crianças e escassez de evidências disponíveis sobre segurança e eficácia, o que leva a uma alta taxa de prescrição de medicamentos OL e NL para essa população e um aumento do risco de eventos adversos<sup>7</sup>. As prescrições de medicamentos de uso OL ou NL não significam que estas sejam incorretas, mas indicam que as avaliações e evidências exigidas pelas autoridades sanitárias sobre o medicamento não estão disponíveis ou não são suficientes para estarem em sua ficha técnica<sup>3,4</sup>.

Em países como os Estados Unidos da América (EUA), medicamentos de uso OL e NL vem recebendo atenção das autoridades sanitárias. Agências regulatórias como a *Food and Drug Administration* (FDA) vêm buscando motivar a indústria farmacêutica a suprir a carência de medicamentos necessários para o uso em pacientes pediátricos. Foi criado em 2012 pela FDA, subordinado ao grupo IND (Investigação de Novas Drogas), o *Safety and Innovation Act* (SIA) em 2012, que implantou o Plano de Estudos Pediátricos. Esse plano é exigido para novas moléculas, nova indicação, nova forma farmacêutica, nova posologia e nova via de administração<sup>6</sup>.

Na Europa, a *European Medicines Agency* (EMA) se mobilizou sobre o assunto e estabeleceu uma série de medidas envolvendo uma regulação específica

para o uso de medicamentos na infância e ao desenvolvimento de medicamentos para uso na população pediátrica. No Reino Unido tem se adotado pelas agências sanitárias uma política mais específica atentando para medidas regulatórias, através da estruturação de pesquisas sobre medicamentos para crianças e desenvolvimento de documentos como um formulário terapêutico especializado<sup>6,7</sup>.

Em 2007, a Organização Mundial de Saúde (OMS) preocupada com essa questão, publicou a primeira Lista de Medicamentos Essenciais para Crianças e lançou ainda a campanha *Make medicines child size*, com o objetivo de sensibilizar e promover uma ação global sobre o problema da falta de formulações pediátricas. Em relação ao Brasil, os medicamentos são regularizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas o país ainda não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças<sup>6</sup>.

O objetivo da publicação de listas e resoluções é melhorar a saúde das crianças, através da garantia de que os medicamentos para uso pediátrico sejam objeto de investigação de elevada qualidade, do desenvolvimento e autorização de medicamentos para uso pediátrico, e da melhoria da informação disponível relativa à utilização de medicamentos destinados especificamente às crianças. Diante disso, o presente trabalho objetivou realizar uma análise documental descritiva a partir de documentos oficiais publicados ao longo dos últimos 10 anos no Brasil e que se relacionem as orientações sobre medicamentos destinados a crianças.

## **Métodos**

Trata-se de um estudo descritivo através de análise documental. Nessa pesquisa, a busca e seleção de documentos visa desenvolver novos conhecimentos sobre o tema que está sendo estudado<sup>8</sup>. Consiste em uma série de operações que objetivam estudar documentos no intuito de compreender e elucidar o conteúdo expresso nos documentos escolhidos para o *corpus* da pesquisa, de forma que contextualize os assuntos em busca de se inscrever em um *status* científico<sup>9</sup>.

A busca de documentos foi realizada de forma *online* em sites que disponibilizam informações sobre documentos oficiais no Brasil, publicadas a partir de 2008. As informações coletadas foram compiladas e analisadas. Com isso, foram descritos os documentos existentes relacionados a medicamentos considerando a população pediátrica no Brasil.

## Resultados

Foram selecionados 2 documentos publicados a nível federal, entre os anos de 2008 e 2018. Um dos documentos selecionados foi o Formulário Terapêutico Nacional (FTN) que contém informações científicas, isentas de conflitos de interesse e com base em evidências, sobre os fármacos constantes da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) de 2010, visando subsidiar profissionais de saúde para a prescrição, dispensação e uso dos medicamentos indispensáveis à nosologia prevalente<sup>10</sup>. O outro documento selecionado foi o documento que aborda a Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil (AFPB). Essa publicação visa identificar as necessidades em relação aos medicamentos e formas farmacêuticas adequadas à população pediátrica e propor diretrizes e estratégias para disponibilização deles<sup>11</sup>.

O Formulário Terapêutico Nacional é um documento que apresenta como objetivo orientar a prática de saúde. Este documento apresenta as monografias dos medicamentos essenciais, e suas respectivas apresentações, referindo-se aos fármacos constantes da RENAME 2010. As monografias dos medicamentos incluem a indicação de uso e esquemas para administração para adultos, crianças e idosos, contraindicações, apresentações disponíveis de acordo com a RENAME, especificações, precauções, aspectos farmacocinéticos, efeitos adversos, aspectos farmacêuticos, orientações aos pacientes e interações medicamentosas. O FTN é um documento de orientação para prescrição, dispensação e uso racional de medicamentos, porém se encontra desatualizado, pois há uma RENAME do ano de 2017<sup>10</sup>.

O documento da AFPB visa discutir e resolver as necessidades de desenvolvimento e produção de apresentações apropriadas às crianças, como os fármacos para o tratamento condições congênitas, para desordens relacionadas à prematuridade, para condições infecciosas e mesmo para condições crônicas eventualmente presentes na infância. Estabelecimento de diretrizes de cuidado e investimento em ações para o uso racional de medicamentos na Pediatria mostraram-se como caminho e estão apontadas ao longo deste relatório<sup>11</sup>.

## Discussão

Para induzir o emprego ético de medicamentos OL, é necessário que seu uso excepcional seja justificado clinicamente. A ANVISA, como órgão regulador

brasileiro, deve estabelecer critérios e normas que induzam estudos comparativos e mostrem a eficácia e segurança do uso de medicamentos em crianças<sup>6</sup>. O Eixo I, do documento de AFPB traz recomendações e estratégias para esclarecer e disseminar os aspectos éticos relacionados à participação da população pediátrica em estudos sobre medicamentos no país<sup>11</sup>.

Em seu estudo Riet-Nales *et al.* conclui em seu estudo que a falta de conhecimento sobre desenvolvimento e produção de medicamentos, principalmente no que tange a falta de formulações pediátricas adequadas para as crianças, foi identificado como uma barreira para o acesso aos medicamentos essenciais<sup>7</sup>. Essa análise é coerente ao assunto abordado no documento de AFPB, nos eixos II, III e IV, sobre o desenvolvimento e produção de medicamentos para crianças, regulação sanitária de produção e incorporação de tecnologias, respectivamente. É recomendada a identificação das necessidades de medicamentos e produtos prioritários para saúde pediátrica e mecanismos de incentivo à produção pela indústria farmacêutica nacional. Sobre a regulação sanitária de produção, são abordadas as experiências de agentes reguladores de saúde internacionais que desenvolveram ações para regular e estimular a produção de medicamentos para crianças, com o intuito de consequentemente reduzir o número de uso de medicamentos OL, NL e o relato de eventos adversos. Uma das recomendações desse eixo é estabelecer mecanismos que permitam análises diferenciadas para processos de registro de medicamentos com indicação pediátrica, seguindo iniciativa de outras agências internacionais. Também é recomendado a publicação de dados de eficácia e segurança dos medicamentos para uso na população pediátrica<sup>11</sup>.

Esta recomendação é condizente com um dos objetivos do FTN que tem como finalidade fomentar o uso seguro de medicamentos baseados em evidências científicas. O FTN pode ser comparado a Lista de Medicamentos Essenciais para crianças, lançada pela OMS em 2007<sup>12</sup>. Esses dois formulários, visam prover informações importantes sobre o uso de medicamentos para crianças.

O Eixo VII do documento de AFPB traz questões relacionadas com a disponibilidade de informações sobre o uso de medicamentos para as crianças. Refere sobre a importância da elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, com rigor metodológico e sem conflitos de interesse. A importância da apropriação de informação sobre o uso de medicamentos em crianças é abordada também no Eixo VIII, onde há recomendação de promover atividades sobre o uso

racional de medicamentos em pediatria, direcionadas aos cidadãos, especialmente pais, cuidadores e educadores<sup>11</sup>. Beckhauser *et al* relata em seu estudo que muitas vezes os responsáveis pela criança não possuem informações suficientes sobre medicamentos, porém, mesmo assim, adotam a prática de automedicação nas crianças, muitas vezes administrando medicamentos que não possuem ações comprovadas nesse público<sup>13</sup>.

Outra recomendação é estimular e promover a presença de farmacêutico clínico com capacitação específica na rotina das unidades de assistência à saúde da população pediátrica. Essa recomendação é coerente com vários estudos que descrevem as ações dos farmacêuticos clínicos com resultados positivos em unidades de internação pediátricas, principalmente em unidades de terapia intensiva pediátrica<sup>14,15,16</sup>. Também é sugerido formar e capacitar profissionais da saúde que compõem a equipe multiprofissional, pois estudos demonstram que atuação de equipes multiprofissionais promovem a segurança do paciente. O cuidado de uma equipe multiprofissional nesses pacientes pediátricos vem sendo associado a diminuição de erros e melhora de desfechos<sup>17</sup>. O documento AFPB torna-se um documento oficial norteador para a construção de políticas para o processo medicamentoso para a população pediátrica brasileira.

As recomendações estratégias para o desenvolvimento da AFPB podem ser comparadas com a experiência de outros países, como por exemplo, a EMEA que conta já há 10 anos com o Comitê de Pediátrico que possui o Regulamento Pediátrico. Em relatório decenal, o Comitê Pediátrico apresenta resultados importantes como a autorização de mais de 260 novos medicamentos para uso pediátrico. Em 2017, o número de planos de investigação pediátrica (PIP) aprovados ultrapassou os mil, dos quais 131 foram concluídos no final de 2016. O Regulamento da EMEA visa garantir que existem provas da qualidade, da segurança e da eficácia dos medicamentos antes de estes serem utilizados por crianças. Isto traduz-se em mais investigação clínica realizada em crianças antes da autorização dos medicamentos. Os números disponíveis no relatório revelam um crescimento. A proporção de ensaios clínicos, que incluem crianças, disponível na base de dados europeia de ensaios clínicos EudraCT aumentou 50% no período de 2007-2016, de 8,25 % para 12,4 %<sup>18</sup>.

É importante observar a experiência de outros países que obtiveram sucesso na regulamentação da pesquisa de novos medicamentos e formulações mais

adequadas para crianças. Dez anos se passaram desde a implantação do Comitê Pediátrico e há uma continuidade no desenvolvimento dessas ações, além de melhorias nos processos que foram citadas no relatório. No Brasil, somente em 2017 foi publicado o documento que visa abordar essas questões de necessidades de desenvolvimento e produção de apresentações apropriadas às crianças, assim como novos fármacos para o tratamento de diversas doenças. Isso demonstra, uma descontinuidade nas políticas relacionadas ao medicamento e particularmente ao paciente pediátrico, e faz com que haja fragilidade na segurança do medicamento a população infantil. Os documentos selecionados demonstram o trabalho inicial de construção da política de medicamentos pediátricos. Observa-se que a construção documental necessita evoluir para contemplar a totalidade da terapêutica pediátrica<sup>11,18</sup>.

## **Conclusão**

Espera-se que com o desenvolvimento das estratégias e recomendações contidas no documento da Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil haja uma melhora na assistência à saúde da população pediátrica em relação aos medicamentos. A informação de elevada qualidade disponível sobre os medicamentos para a população pediátrica é fundamental para a construção de políticas públicas que possam garantir o uso racional de medicamentos para as condições clínicas das crianças.

## **Referências Bibliográficas**

1. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI, Mascarenhas MBJ, Fonteles MMF. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2013; 4(1):17-21.
2. 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): 82-87.
3. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jimenez MA, Ocaña-Riola R, Márquez-Romero EI, Ruiz-Extremera A. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones *off-label*. *Med Intensiva*, 2015.

4. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and *off-label* use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*, 2013; 35: 1025–1029.
5. 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; 36(4): 180-186.
6. Carvalho ML. O desafio do uso *off label* de medicamentos. *Rev Paul Pediatr*. 2016; 34(1):1-2.
7. Riet-Nales DA, Schobben AFAM, Vromans H, Egberts TCG, Rademakers CMA. Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. *Arch Dis Child*. 2016; 101:662–669.
8. Kripka RML, Scheller M, Bonotto, DL. Pesquisa Documental: considerações sobre conceitos e características na Pesquisa Qualitativa. *Atas CIAIQ*. 2015; 2:243-247.
9. Junior EMG, Medeiros S, Augusta C. Análise documental: uma metodologia da pesquisa para a Ciência da Informação. *Temática*. 2017;13: 138-150.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010/Ministério da Saúde – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em de Medicamentos em crianças / Ministério da Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2017.
12. WHO model formulary for children 2010. Geneva: World Health Organization. 2010. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44309>. [Acesso em 01 Set 2018].
13. Beckhauser GC, Souza JM, Vagas C, Piovezan AP, Dayani G. Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação em crianças por seus responsáveis. *Rev Paul Pediatr*. 2010; 28(3):262-268.
14. Maat B, Au YS, Bollen CW, Vught AJ, Egberts TCG, Rademaker CMA; Clinical pharmacy interventions in paediatric electronic prescriptions. *Arch Dis Child*. 2013 Mar;98(3):222-7.

15. Prot-Labarthe S, Di Paolo ER, Lavoie A, Quennery S, Bussieres JF, Brion F, et al. Pediatric drug-related problems: a multicenter study in four French-speaking countries. *Int J Clin Pharm*. 2013; 35:251–259.
16. Okumura LM, Silva DM, Comarella L. Relação entre o uso seguro de medicamentos e Serviços de Farmácia Clínica em Unidades de Cuidados Intensivos Pediátricos. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(4):397-402.
17. Tripathi S, Crabtree HM, Fryer KR, Graner KK, Artaga GM. Impact of Clinical Pharmacist on the Pediatric Intensive Care Practice: An 11-Year Tertiary Center Experience. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(4):290–298.
18. União Europeia. Relatório da Comissão ao Parlamento Europeu e ao Conselho. A situação dos medicamentos pediátricos na UE aos 10 anos do Regulamento Pediátrico. Bruxelas: 2017. Disponível em: <http://ec.europa.eu/transparency/regdoc/rep/1/2017/PT/COM-2017-626-F1-PT-MAIN-PART-1.PDF>. [Acesso em 03 Set 18]

## DISCUSSÃO GERAL

Os temas abordados nos estudos apresentam em comum os medicamentos e o paciente pediátrico. Conforme descrito, sabe-se que não há medicamentos e formulações adequadas para essa população. Isso se deve a falta de interesse das indústrias, a dificuldade da realização de estudos clínicos e a falta de regulamentação pelas agências sanitárias. Em razão disso, a população pediátrica acaba utilizando medicamentos NL ou OL. Diante desse cenário, encontra-se o farmacêutico, que possui como atribuição profissional garantir o uso racional de medicamentos, podendo alcançar esse objetivo através das intervenções farmacêuticas.

O primeiro estudo, “Intervenções farmacêuticas em prescrições pediátricas: uma revisão narrativa”, incluiu relatos publicados entre 2012 e 2018, considerados recentes. A partir desses estudos selecionados na revisão das IFs, observou-se que o farmacêutico contribui para a segurança do paciente e prevenção de eventos adversos em crianças. Os resultados encontrados na revisão das IFs foram bem diversificados, assim como em outras revisões sobre o tema. Foram relatados a quantificação das IFs, aceitação da equipe, porcentagem de erros, medicamentos envolvidos, indicadores, o tipo de intervenção e em alguns estudos foi quantificado o custo. O valor encontrado para aceitação das IFs foi bem similar quando comparado com outros estudos de revisão (SHANGERA *et al.*, 2006; DROVANDI *et al.*, 20018). Em uma revisão sobre IFs realizada em 2006, Shanger *et al.* avaliou não só pacientes internados em hospitais, mas também pacientes que sofreram alguma IF em ambulatórios. Apesar de avaliar pacientes pediátricos de ambulatórios, os achados foram os mesmos deste estudo.

Foi possível também observar que poucos estudos sobre IFs são publicados com o foco na população pediátrica. Foram identificados somente 9 estudos sobre o assunto e, dentro desses 9 selecionados, somente um estudo brasileiro. No Brasil, experiências com o relato de IFs vêm surgindo discretamente e a importância de serviços farmacêuticos com o cuidado de crianças e adolescentes tem levado a resultados interessantes, mas que certamente são sub-relatados (OKUMURA; SILVA; COMARELLA, 2016). Revisões acerca das IFs em pacientes pediátricos também identificaram poucos estudos, e também nenhum deles pertencente ao

Brasil (SHANGERA *et al.*, 2006; DROVANDI, 2018). Um dos fatores que podem ter contribuído para o baixo número de estudos encontrados é a questão da limitação da língua, pois só foram selecionados os estudos em inglês e português. Outro ponto que pode ter contribuído para isso foi o método de seleção de artigos, que não foi pareado e a exclusão de artigos pelos títulos, pois muitas vezes, o título não sintetiza adequadamente o que é debatido no estudo.

O segundo estudo, “A situação dos medicamentos pediátricos no Brasil ao longo dos últimos 10 anos”, surgiu da ideia de verificar os documentos oficiais sobre os medicamentos em relação a população pediátrica no Brasil, já que essa população é conhecida como “órfãos terapêuticos”. A partir desse estudo foi possível refletir sobre a relação dos medicamentos e crianças no nosso país. Somente dois documentos oficiais do Ministério da Saúde foram encontrados com relação a crianças. Um deles, o Formulário Terapêutico Nacional, apresenta na sua maior parte orientações de uso de medicamentos, tanto em adultos, quanto em crianças. Esse documento se baseia nos medicamentos que constam na RENAME de 2010, sendo que há atualmente a RENAME de 2017. O outro documento encontrado foi em relação à Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil, que apresenta várias recomendações e estratégias em relação as crianças. Quando comparamos esses documentos nacionais com estratégias de outros países, como EUA, países da União Europeia, entre outros, pode-se chegar à conclusão de que, apesar de estar sendo construída uma política pública de medicamentos para a população infantil, o Brasil ainda está muito atrasado nessa questão.

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Diante do exposto, verificou-se que a avaliação do uso dos fármacos pela população pediátrica torna-se de grande importância para que se garanta a segurança do paciente e o uso racional de medicamentos, ou seja, para que os pacientes recebam os medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade.

Para que se garanta o uso racional de medicamentos, é importante também que haja medicamentos e formas farmacêuticas adequadas para essa população. Enquanto ainda não há, o profissional farmacêutico pode realizar IFs para tentar garantir que esses pacientes usem os medicamentos de forma racional. É também importante realizar estudos que relatem a experiência das equipes multiprofissionais no processo medicamentoso, a fim de padronizar métodos para possíveis comparações e conseqüente aprimoramento na assistência prestada ao paciente pediátrico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, S. M.; GAMA, C. S.; AKAMINE, N. Prevalência e classificação de interações entre medicamentos. **Einstein**, São Paulo, v.5, n.4, p. 347-351, 2007.

BORGES, Anna Paula Sá de. **Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva**. Ribeirão Preto, SP, 2012. Dissertação de Doutorado, Universidade de São Paulo, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Assistência Farmacêutica em de Medicamentos em crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Formulário terapêutico nacional 2010: Rename 2010**. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

CARDINAL, L.; FERNANDES, C. Intervenção farmacêutica no processo da validação da prescrição médica. **Revista Brasileira Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde de São Paulo**. v.5, n.2, p. 14-19, abr./jun. 2014.

CARVALHO, P. R. A. *et al.* Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.79, n.5, p. 397-402, 2003.

CARVALHO, M.L. O desafio do uso off label de medicamentos. **Revista Paulista de Pediatria**. v.34, n.1, p. 1-2, 2016.

CHEADE, M. F. M. Residência multiprofissional em saúde: a busca pela integralidade. **Cogitare Enfermagem**, Curitiba, v.18, p. 592-595, 2013.

DROVANDI A. *et al.* A systematic review of clinical pharmacist interventions in paediatric patients. **European Journal of Pediatrics**. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3187-x> Acessado em 01 Set 2018

FERREIRA, L. A. *et al.* A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista da Associação Médica Brasileira**, Belo Horizonte, v.58, n.1, p.82-87, 2012.

KEARNS, G. L. *et al.* Developmental pharmacology: drug disposition, action, and therapy in infants and children. **The New England Journal of Medicines**, Boston, v. 349, p. 1157-1167, 2003.

LOPES, E. M. *et al.* Interações fármaco-alimento/nutriente potenciais em pacientes pediátricos hospitalizados, **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v.34, n.1, p. 131-135, 2013.

LOUREIRO, C. V. *et al.* Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. **Revista Brasileira de Farmácia Hospitalar e Serviços de Saúde**, São Paulo, v.4, n.1, p.17-21, jan./mar. 2013.

NOVAES, M. R. C. G.; GOMES, K. L. G. Estudo de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos. **Revista Infarma**, Brasil, v.18, n.7/8, 2006.

REIS, W. C. T. *et al.*, Análise das intervenções de farmacêuticos clínicos em um hospital de ensino terciário do Brasil. **Einstein**. v.11, n.2, p. 190-196, 2013.

RIET-NALES, D.A. *et al.* Safe and effective pharmacotherapy in infants and preschool children: importance of formulation aspects. **Archives of Disease Childhood**. v.101, p. 662–669, 2016.

SANTOS, Luciana dos. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso *off label* em prescrições pediátricas de um hospital universitário**. Porto Alegre, RS, 2009. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2009.

SANGHERA, N. *et al.* Interventions of Hospital Pharmacists in Improving Drug Therapy in Children. **Drug Safety**. v.29, n.11, p.1031-104, 2006.

SILVA, Mariane Martins da. **Estudo de Utilização de Medicamentos em Unidades de Internação Pediátrica de um Hospital Universitário**. Porto Alegre, RS, 2008.

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2008.

TRAMONTINA, Mariana Younes. **Medicamentos não selecionados em hospital escola: descrição do uso em crianças.** Porto Alegre, RS, 2011. Trabalho de Conclusão de Curso, Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2011.

## APÊNDICES

### Apêndice 1 – Comprovante de submissão do Artigo 1 a periódico indexado

---

#### [CBR] Submission Acknowledgement

1 mensagem

Clinical & Biomedical Research <cbr@hcpa.edu.br>  
Para: Gabriela Curbeti Becker <gabriela.bckr@gmail.com>

3 de setembro de 2018 18:04

Dear Dr Gabriela Curbeti Becker:

Thank you for submitting the manuscript, "Intervenções farmacêuticas em prescrições pediátricas: uma revisão narrativa" to Clinical & Biomedical Research. With the online journal management system that we are using, you will be able to track its progress through the editorial process by logging in to the journal web site:

Manuscript URL: <http://seer.ufrgs.br/hcpa/author/submission/86404>  
Username: gabrilea

If you have any questions, please contact me. Thank you for considering this journal as a venue for your work.

Comissão Editorial  
Clinical & Biomedical Research

## Apêndice 2 – Comprovante de submissão do Artigo 2 a periódico indexado

---

### Revista Paulista de Pediatria - Manuscript ID RPP-2018-0283

1 mensagem

Paloma Ferraz <onbehalf@manuscriptcentral.com>  
Responder a: paloma@spsp.org.br  
Para: gabriela.bckr@gmail.com  
Cc: gabriela.bckr@gmail.com, denise.bueno@ufrgs.br

4 de setembro de 2018 09:16

04-Sep-2018

Dear Miss Curbeti Becker:

Your manuscript entitled "A situação dos medicamentos pediátricos no Brasil ao longo dos últimos 10 anos" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Revista Paulista de Pediatria.

Your manuscript ID is RPP-2018-0283.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to ScholarOne Manuscripts at <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <https://mc04.manuscriptcentral.com/rpp-scielo>.

Thank you for submitting your manuscript to the Revista Paulista de Pediatria.

Sincerely,  
Revista Paulista de Pediatria Editorial Office