

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Medicamentos não selecionados em hospital escola: descrição do uso em crianças**

Mariana Younes Tramontina

Porto Alegre, junho de 2011

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Medicamentos não selecionados em hospital escola: descrição do uso em crianças**

Mariana Younes Tramontina

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Profa. Dr.<sup>a</sup> Isabela Heineck

Orientadora

Luciana dos Santos

Co-orientadora

Porto Alegre, junho de 2011

Dedico este trabalho às pessoas queridas  
presentes na minha vida,  
especialmente aos meus pais  
pelo amor e carinho dedicados a mim.

## **Agradecimentos**

Agradeço primeiramente a Deus por mais uma conquista em minha vida.

Aos meus pais, Zaine e Victor, pelo apoio e incentivo às minhas escolhas. Muito obrigada pela confiança, pelos abraços e palavras carinhosas com o intuito de me fazer sorrir.

Ao meu namorado e amigo, Pablo, pelos conselhos, compreensão, paciência e pelos vários momentos de alegrias. “Você me faz tão bem...”

Às minhas amigas e futuras colegas farmacêuticas pela amizade e pelas experiências compartilhadas durante a faculdade, especialmente à Bruna e Danielle, minhas irmãs de coração.

À minha co-orientadora, Luciana dos Santos, pela ajuda no desenvolvimento deste trabalho, pela convivência diária e pelos ensinamentos da profissão farmacêutica.

À minha orientadora, Isabela Heineck, pelo auxílio na realização deste trabalho.

O artigo a seguir foi elaborado segundo as normas do “Latin American Journal of Pharmacy”, apresentadas em anexo.

## Resumo

**Objetivos:** Verificar o perfil de prescrição de medicamentos não pertencentes à seleção de um hospital, destinados aos pacientes pediátricos e identificar reações adversas (RAM) e interações medicamentosas envolvendo esses medicamentos.

**Método:** Estudo exploratório prospectivo. Os medicamentos não selecionados (MNS) foram categorizados em aprovados, off-label e não aprovados. Realizou-se diariamente busca ativa de RAM por meio da leitura de prontuários eletrônicos e checkou-se a prescrição para a detecção de possíveis interações medicamentosas através da base de dados Micromedex®.

**Resultados:** Acompanhou-se 109 pacientes em uso de MNS, os quais corresponderam a 13,4% dos medicamentos prescritos. Classificou-se 54% como aprovados, 12,2% como off-label e 33,8% como não aprovados; 5,3% representavam potencial de interação. Cinco pacientes apresentaram sintomas que sugeriram ser RAM.

**Conclusão:** É freqüente a prescrição de MNS não aprovados na instituição. O principal motivo para essa classificação é a falta de evidências científicas de segurança e de eficácia em crianças. RAM foram relacionadas com o uso desses medicamentos, portanto a atuação da Comissão de Farmácia e Terapêutica na seleção e acompanhamento do uso dos MNS é importante para a segurança dos pacientes.

**Palavras-chaves:** Medicamentos não selecionados, não aprovado, off-label, pediatria, reações adversas

## Abstract

**Objectives:** To check the profile of non-selected drugs by the hospital prescribed for pediatric patients and to identify adverse drug reactions (ADR) and drug interactions involving these drugs.

**Methods:** Exploratory prospective study. The non-selected drugs (NSD) were categorized in licensed, off-label and unlicensed. Patients were daily monitored in order to identify ADR by reading electronic medical records and checked the medical order for the detection of possible drug interactions through the database Micromedex ®.

**Results:** The study followed 109 patients using NSD. These were 13,4% of prescribed drugs. Among NSD, 54,0% were classified as licensed, 12,2% as off-label and 33,8% as unlicensed; 5,3% represented a potential interaction. Five patients had symptoms that suggested being ADR.

**Conclusion:** It's common to prescribe unlicensed NSD. The main reason for this classification is the lack of scientific evidence of safety and efficacy in children. ADRs were related to the use of these drugs, so the performance of the Pharmacy and Therapeutics Committee in selecting and monitoring the use of the NSD is important for patient safety.

**Key words:** Adverse drug reactions, non-selected drugs, off-label, pediatrics, unlicensed

## Introdução

A população pediátrica, durante as várias fases de desenvolvimento, apresenta diferenças em relação às funções hepáticas e renais devido ao amadurecimento desses sistemas ao longo do tempo. Essas diferenças alteram a farmacocinética dos medicamentos, implicando no seu efeito. A imaturidade do organismo associada à predisposição, à hipersensibilidade e ao grande número de medicamentos utilizados em ambiente hospitalar expõem o usuário a riscos como a inefetividade terapêutica, o desenvolvimento de reações adversas, interações medicamentosas e toxicidade [1,2].

Em ambiente hospitalar, a seleção de medicamentos com base em evidências científicas de segurança e eficácia, realizada pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, contribui para o uso seguro e racional dos medicamentos especialmente em crianças. A utilização de medicamentos que não compõem a seleção favorece o uso não aprovado ou off-label e o desencadeamento de eventos não esperados. Além disso, a falta de informação quanto ao uso e efeito do medicamento na população em questão contribui para erros de medicação [3].

Apesar do conhecimento de que há risco para os pacientes, o uso de medicamentos não licenciados ou em condições que não são aprovadas (off-label) para o tratamento de pacientes pediátricos, oncológicos e críticos é muito freqüente. Isso ocorre devido ao número restrito de formas farmacêuticas e doses indicadas para o uso na população pediátrica e devido à falta de evidências científicas oficiais e estudos clínicos nessas populações consideradas especiais [4]. Tal uso não é considerado seguro, pois implica na utilização de medicamentos que não possuem parâmetros definidos de eficácia e segurança nesse grupo de pacientes. Em alguns casos, o uso está justificado pelas evidências científicas, porém não existe interesse comercial na realização de estudos e processos para a obtenção da autorização dos órgãos licenciadores [5].



Nos Estados Unidos, cerca de 80% dos medicamentos prescritos para crianças apresentam indicação terapêutica não aprovada pelo FDA (Food and Drug Administration) [6]. Na Europa, somente 35% dos medicamentos disponíveis comercialmente são licenciados para esta população [7]. No Brasil, estudos já verificaram a alta prevalência de medicamentos de uso off-label ou não licenciado para crianças hospitalizadas [8-10]. Cuzzolin L *et al* (2006) constataram que a utilização de medicamentos nas condições acima citadas é maior nas unidades de neonatologia, de tratamento intensivo e de oncologia, entre as unidades pediátricas. [11]

O uso não licenciado de medicamentos em crianças favorece o aumento na incidência de reações adversas. Bonatti e Clavenna (2009) verificaram que o risco de desenvolvimento de reações adversas em crianças hospitalizadas e que receberam, em algum momento da internação, medicamentos de uso não licenciado foi 3,6 vezes o risco daquelas que não utilizaram este tipo de medicamento [12]. Entre os pacientes pediátricos, os recém nascidos têm maior risco de desenvolvimento de reações adversas devido a sua imaturidade fisiológica acompanhada do baixo peso, múltiplas prescrições e patologias graves, relacionadas ao nascimento prematuro [13].

Este estudo de utilização de medicamentos tem como objetivos: verificar o perfil de prescrição de medicamentos não pertencentes à seleção de um hospital escola destinados aos pacientes das unidades pediátricas e de neonatologia; identificar possíveis problemas relacionados ao uso destes medicamentos, como o desencadeamento de reações adversas e interações medicamentosas; verificar se o medicamento não selecionado caracteriza-se como “potencialmente perigoso”, conferindo risco ao paciente.

## Método

Realizou-se estudo exploratório prospectivo, no período de 1º de janeiro a 15 de maio de 2011, nas unidades pediátricas de internação geral, de terapia intensiva (UTIP), de oncologia e de neonatologia em hospital universitário no sul do Brasil. No estudo foram incluídos pacientes pediátricos que utilizaram medicamentos não disponibilizados na seleção do hospital (medicamentos não selecionados), após avaliação pela Comissão de Farmácia e Terapêutica da instituição.

A identificação dos pacientes em uso de medicamentos não selecionados foi realizada diariamente por meio de relatórios disponíveis no sistema informatizado do hospital. A caracterização do perfil dos pacientes e avaliação do uso e prescrição dos medicamentos foi realizada a partir da leitura nos prontuários eletrônicos e eventuais esclarecimentos com as equipes. A prescrição envolvendo o medicamento não selecionado foi verificada uma única vez quanto às interações medicamentosas. Devido à heterogeneidade das idades, os pacientes foram categorizados em diferentes faixas etárias de acordo com o Guia do FDA: neonatos (0 a 27 dias), lactentes (28 dias a 23 meses), crianças (2 a 11 anos) e adolescentes (12 a 18 anos) [14].

Os medicamentos foram registrados utilizando a Denominação Comum Brasileira (DCB) e categorizados de acordo com a ATC (Anatomical Therapeutic Chemical). Verificou-se a presença de interações medicamentosas graves e moderadas envolvendo o medicamento em estudo e os demais prescritos através da base de dados Micromedex® para a checagem de interações que pudessem acarretar dano ao paciente [15]. Também foi avaliado se os medicamentos fazem parte da relação dos medicamentos potencialmente perigosos (MPP), de acordo com lista do Institute for Safe Medication Practices, devido ao potencial risco de erros envolvendo estes medicamentos [16].

A fim de avaliar a utilização dos medicamentos não selecionados e classificá-los em aprovado, off-label ou não aprovado, consultou-se o Bulário Eletrônico da Anvisa e/ou o Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF), compêndios que contêm informações sobre os medicamentos comercializados no país. Como alternativa à indisponibilidade de informação nessas fontes, utilizou-se a bula do medicamento referência em questão.

Foram considerados aprovados os medicamentos com licença para uso na população de estudo quando prescritos de acordo com o que é preconizado pelos compêndios citados. Os medicamentos aprovados para uso, mas prescritos de forma diferente das informações oficiais em relação à dose, idade e indicação terapêutica foram classificados como off-label. Foram considerados não aprovados os medicamentos importados, os contraindicados para crianças e aqueles cuja bula informa que não há dados de segurança e eficácia quanto ao uso neste grupo de pacientes. Também foram classificados como não aprovados os licenciados para uso que tiveram sua forma farmacêutica modificada pela farmácia hospitalar ou pela enfermagem para a administração no paciente [4, 17-19]. Os medicamentos manipulados foram excluídos desta classificação, pois se aplica somente às especialidades farmacêuticas. A fonte de informação citada pelo prescritor para a solicitação do medicamento não selecionado foi classificada em primária, secundária, terciária ou como não informada.

Os pacientes em uso dos medicamentos não selecionados foram acompanhados durante todo o tempo de uso, pelo período máximo de 30 dias do tratamento, ou até o momento da alta hospitalar para a verificação de reação adversa. A busca ativa por reação adversa ao medicamento (RAM) foi realizada diariamente e quando detectada, aplicou-se o algoritmo de Naranjo *et al* para estabelecer a causalidade entre o medicamento e a suspeita de reação, classificando-a em definida, provável, possível ou

duvidosa [20]. Também as reações foram categorizadas quanto à previsibilidade, segundo Rawlins e Thompson, em reações previsíveis (Tipo A) e raras (Tipo B) [21].

Os dados dos pacientes e os relacionados aos medicamentos foram armazenados em banco de dados no Excel, processados no programa SPSS versão 18.0. A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o mesmo programa. Realizou-se análise descritiva das frequências absolutas e relativas, médias, e desvios padrão.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, projeto número 10-0501.

## Resultados

Durante o período do estudo foram acompanhados 109 pacientes em uso de medicamentos não selecionados, com tempo médio de internação de 53,7 dias (DP=114,8). A caracterização dos pacientes está apresentada na tabela 1.

No total, foram prescritos 1.260 medicamentos, média de 11,5 itens por prescrição (DP=6,3). Os medicamentos não selecionados corresponderam a 13,4%, uma média de 1,5 itens por paciente. Em relação à prescrição dos medicamentos não selecionados, 41,4% foram verificados na internação geral, 24,9% na oncologia, 17,7% na unidade de terapia intensiva e 16% na neonatologia.

A faixa etária mais envolvida com a prescrição de medicamento não selecionado foi a de 2 a 11 anos de idade, correspondendo aproximadamente a 37% dos pacientes. Entre os medicamentos não selecionados prescritos, 4,7% (alteplase, dexmedetomidina, cladribina, melfalano e topotecano) foram categorizados como MPP e 5,3% (aprepitanto, clortalidona, fluoxetina, foscarnet, olanzapina e sotalol) representavam potencial de interação grave ou moderada com algum outro medicamento da prescrição.

Os medicamentos não selecionados mais prescritos e sua caracterização estão apresentados na tabela 2. Do total dos medicamentos não selecionados, aproximadamente 79% deles tiveram o seu uso iniciado pelos pacientes na internação hospitalar; 38,5% dos medicamentos já haviam sido utilizados anteriormente pelo paciente. O tempo médio de uso dos medicamentos não selecionados foi de 4,4 dias (mínimo 1; máximo 37). Para este cálculo foram excluídos os que usaram dose única (17 pacientes), os que faziam uso crônico (31 pacientes) e os que usavam por tempo indeterminado (9 pacientes).

Observou-se que, no momento da solicitação do medicamento não selecionado, cerca de 65% dos prescritores não citaram a literatura para justificar a escolha do

medicamento e 33,5% citaram fontes terciárias. Quanto à aprovação, 80 (54,0%) medicamentos foram classificados como aprovados, 18 (12,2%) como off-label e 50 (33,8%) como não aprovados. Os medicamentos manipulados, os quais não foram categorizados, representaram 12,43% (21 itens) dos medicamentos não selecionados. O total de 61 crianças (56%) receberam medicamentos não aprovados ou off-label; 42 (38,5%) receberam pelo menos um medicamento não aprovado, 19 (16,5%) pelo menos um medicamento off-label e 2 (1,8%) receberam ambos durante o período de internação. Os medicamentos de uso não aprovado e off-label mais prescritos e sua caracterização estão apresentados nas tabelas 3 e 4.

Entre os pacientes acompanhados, 5 (4,6%) apresentaram sintomas que sugeriram ser RAM ao medicamento não selecionado em uso: 2 pacientes da internação geral, 2 da oncologia e 1 da unidade de terapia intensiva. O tempo médio de acompanhamento dos pacientes foi de 7 dias (mínimo 1 e máximo 30). A descrição dos medicamentos envolvidos nas suspeitas de RAM está apresentada na tabela 5.

Tabela 1 – Caracterização dos pacientes pediátricos em uso de medicamentos não selecionados.

Pacientes (n=109)	N (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	64 (58,7)
Feminino	45 (41,3)
<b>Faixas etárias</b>	
0 a 27 dias	7 (6,4)
28 dias a 23 meses	37 (33,9)
2 a 11 anos	40 (36,7)
12 a 18 anos	25 (22,9)
Média de idade (anos)	6 (DP=5,7)
<b>Unidade de internação</b>	
Internação geral	45 (41,3)
Oncologia	30 (27,5)
Unidade de terapia intensiva	20 (18,3)
Neonatologia	14 (12,8)
<b>Motivo de internação/Sistema comprometido</b>	
Neoplasia	33 (30,3)
Respiratório	15 (13,8)
Prematuridade	15 (13,8)
Gastrointestinal	9 (8,3)
Outros	37 (33,8)
Total	109 (100)

Tabela 2 – Caracterização dos medicamentos não selecionados mais frequentes

Medicamento	Classe/ATC	MPP	Motivo uso	Interação medicamentosa	Total (%)
Vacina DTAP (difteria + tétano + coqueluche acelular)	Vacinas/J07	Não	Prevenção	Não	6,6
Vacina SALK (poliomielite inativada)	Vacinas/J07	Não	Prevenção	Não	6,0
Vacina Pneumococo 10 conjugada	Vacinas/J07	Não	Prevenção	Não	6,0
Palonosetrona	Antieméticos/A04	Não	Antiemético	Não	6,0
Aprepitanto	Antieméticos/A04	Não	Antiemético	Sim (dexametasona, fentanil)	6,0
Vitamina C	Vitaminas/A11	Não	Suplementação	Não	4,2
Vacina Meningococo C	Vacinas/J07	Não	Prevenção	Não	3,6
Anfotericina B (complexo lipídico)	antifúngicos uso sistêmico/J02	Não	Infecção fúngica sistêmica	Não	3,6



Tabela 3 – Medicamentos não selecionados de uso off-label.

Medicamento	ATC	Via adm.	Idade*	Dose*	Indicação *	Total N (%)
Vitamina C	A11GA01	oral	1	2 (subdose)	1	7 (38,9)
Mupirocina	D06AX09	tópica	1	2 (sobredose)	1	2 (11,1)
Valproato de Sódio	N03AG01	ORAL	1	2 (sobredose)	1	1 (5,5)
Ciprofloxacino	S03AA07	oftálmico	2	2 (sobredose)	1	1 (5,5)
Fluticasona spray	R01AD08	nasal	2	1	2	1 (5,5)

\*1- adequado; 2- inadequado

Tabela 4 – Medicamentos não selecionados de uso não aprovado.

Medicamentos (n %)	Motivo de não aprovação	N (%)
Aprepitanto/ Aripiprazol/ Cladribina/ Dexmedetomidina/ Flunarizina/ Fluoxetina/ Melfalano/ Nitroglicerina/ Olanzapina/ Palonosetrona Sotalol/ Tizanidina/ Topotecano	segurança e eficácia não estabelecidas	41 (82,0)
Alteplase/ Fator VIII/ Foscarnet/ Pancrelipase	indisponibilidade do produto (importado)	5 (10,0)
Oseltamivir	modificação da forma farmacêutica	3 (6,0)
Sildenafil	contraindicação	1 (2,0%)

Tabela 5 – Descrição dos medicamentos não selecionados envolvidos em suspeitas de reações adversas.

Medicamento suspeito	Classificação aprovação	Descrição RAM	Causalidade	Previsibilidade	Conduta adotada
Acitretina	Aprovado	Hipomagnesemia	Provável	A	Continuação do tratamento/reposição de magnésio
Anfotericina B complexo lipídico	Aprovado	Tremores	Provável	B	Administração de difenidramina
Cladribina	Não aprovado	Inapetência	Provável	A	Continuação do tratamento
Dexmedetomidina	Não aprovado	Edema palpebral	Provável	B	Continuação do tratamento; diminuição da dose; suspensão.
Vacinas (Haemofilus tipo B, DTAP e SALK)	Aprovadas	Hipertermia	Provável	A	Administração de paracetamol

## Discussão

Durante o período do estudo, 169 medicamentos não selecionados foram aprovados pela Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) da instituição para uso em pacientes de até 18 anos de idade internados nas unidades de internação geral, de oncologia, de tratamento intensivo e de neonatologia. Conforme dados do hospital onde foi realizado o estudo, a taxa de prescrição de medicamentos não selecionados variou de 0,61 a 0,81% nos anos de 2007 a 2010, resultando numa média de 0,68%. Do total dos medicamentos não selecionados prescritos, aproximadamente 80% foi aprovado para uso sendo cerca de 10% dos medicamentos destinados a população pediátrica.

A partir da avaliação da utilização dos medicamentos não selecionados verificou-se a frequência do uso de medicamentos aprovados (54,0%) para população pediátrica, considerando a indicação terapêutica, faixa etária e a dose administrada. A proporção de medicamentos off-label e não aprovados utilizados foi 12,2% e 33,8% respectivamente, resultado que difere do encontrado em outros estudos, em que a prescrição de medicamentos off-label é superior aos não aprovados. Santos *et al* (2008) observaram, em estudo envolvendo crianças de mesma faixa etária, que 39,6% dos medicamentos prescritos eram off-label e 5,5% não aprovados para o uso [8]. No Reino Unido, a análise de prescrições de crianças de até 12 anos de idade registrou a prescrição de 10,5% itens off-label e 0,3% não aprovados [22]. Na mesma instituição em que foi realizado o presente trabalho, um estudo envolvendo pacientes de 0 a 14 anos de idade da unidade de internação geral caracterizou 38,9% dos medicamentos como off-label e 11,8% como não aprovados entre os 2026 itens pertencentes à seleção do hospital prescritos entre novembro de 2007 e janeiro de 2008 [10].

Uma possível justificativa para tal resultado é o fato de que se trata de medicamentos não selecionados pelo hospital. Estes medicamentos geralmente são

novos e recentemente disponíveis no mercado, portanto sua indicação terapêutica, dose e informações relativas à administração estão restritas ao estudo clínico desenhado para o registro do medicamento. O percentual de medicamentos não aprovados entre os selecionados é menor em relação aos não selecionados, pois estes medicamentos normalmente são escolhidos baseados em diferentes evidências científicas que sustentam o seu uso. A CFT, uma equipe multidisciplinar composta por farmacêuticos, médicos e enfermeiros, é a responsável pela seleção dos medicamentos no hospital e pela avaliação da solicitação do item que não faz parte da lista de medicamentos selecionados. Portanto, questões como indicação terapêutica, dose e custo/benefício são previamente avaliados para posterior liberação, ou não, do medicamento para o uso. Além disso, o perfil de prescrição de medicamentos está relacionado com as doenças que afetam a população, com peculiaridades locais e a conduta dos profissionais, havendo variações regionais dentro de um mesmo país e entre países.

A prescrição de medicamentos não aprovados e off-label é geralmente atribuída à deficiência de ensaios clínicos na população pediátrica, devido à heterogeneidade nos parâmetros farmacocinéticos e questões éticas e legais para a pesquisa [1,8]. Essa prática não é considerada ilegal na maioria dos países e freqüentemente o uso de medicamentos nessas condições é o tratamento mais apropriado para o paciente ou, muitas vezes, é a única alternativa [17].

As classes de medicamentos não selecionados mais prescritos foram os imunobiológicos (vacinas), os anti-eméticos, as vitaminas, os psicotrópicos, os agentes beta bloqueadores e os antifúngicos e antibacterianos de uso sistêmico.

As vacinas representam aproximadamente 30% do total de itens solicitados, visto que grande parte dos pacientes internados são neonatos e lactentes, grupo a que se destina o maior número de imunizantes. As vacinas mais prescritas foram a anti-poliomielite conjugada inativada (SALK), a tríplice acelular (contra difteria, tétano e

coqueluche acelular - DTAP) e a anti-pneumococo 10 conjugada, as quais têm o seu uso preconizado pelo Ministério da Saúde e são disponibilizadas pelo Centro de Referências de Imunobiológicos Especiais, pertencente à Secretaria da Saúde do Estado [23].

Os medicamentos palonosetrona e aprepitanto, indicados para a prevenção da êmese pós quimioterapia em pacientes oncológicos, representaram 13% dos itens não selecionados. O uso desses medicamentos é considerado não aprovado em crianças pelos órgãos licenciadores, pois não há dados definidos de eficácia e segurança nessa população. No entanto, há evidências científicas recentes que sustentam o uso. Sepu'lveda-Vildo'sola *et al* realizaram um estudo randomizado envolvendo pacientes pediátricos que demonstrou que a palonosetrona parece ser uma boa opção de tratamento em relação ao ondansetron (alternativa que consta na seleção do hospital) considerando custo, eficácia e incidência nula de reações adversas no período do estudo [24]. Quanto ao aprepitanto, um estudo randomizado, duplo cego cuja população era de pacientes de 11 a 19 anos de idade, concluiu que o aprepitanto em associação com a dexametasona e com o ondansetron é bem tolerado e aumenta a eficácia do tratamento quando comparado ao grupo controle, em uso somente da dexametasona e do ondansetron. Segundo os autores, não houve diferença significativa entre os grupos provavelmente devido ao número reduzido de pacientes envolvidos [25].

Diante dos resultados acima citados e da frequência com que esses medicamentos são prescritos e aprovados para uso pela Comissão de Farmácia e Terapêutica do hospital, sugere-se que o item “palonosetrona” passe por uma avaliação e que a possibilidade de sua inclusão na lista de medicamentos selecionados seja considerada para o uso em pacientes oncológicos, inclusive em crianças. Quanto ao aprepitanto, acredita-se que são necessárias mais evidências da sua segurança e eficácia para justificar seu uso na população pediátrica.

A falta de evidências científicas relacionadas à eficácia e à segurança dos medicamentos na população pediátrica (82,0%), seguida da utilização de medicamentos importados (10,0%) foram os principais motivos para a classificação dos medicamentos não selecionados como “não aprovados”. T’ Jong *et al* (2002), O’ Donnell *et al* (2002) e Hsien *et al* (2008) observaram a frequência elevada da modificação da forma farmacêutica dos medicamentos para permitir e/ou facilitar a sua administração na população pediátrica. Tal prática implica em alteração farmacocinética e por isso é um uso considerado “não aprovado” [19, 26, 27].

Durante o período do estudo, o único medicamento não selecionado que sofreu modificação da sua forma farmacêutica original foi o fosfato de oseltamivir, prescrito para profilaxia para o vírus Influenza A, correspondendo a 1,8% dos medicamentos não selecionados prescritos. Apesar da existência do medicamento na forma de suspensão para o uso em crianças a partir de 1 ano de idade, a preparação extemporânea a partir das cápsulas de oseltamivir é a conduta indicada pelo Ministério da Saúde visto a indisponibilidade da suspensão no mercado atualmente. No caso deste medicamento, as instruções para o preparo da solução são disponibilizadas pelo próprio fabricante do produto, entretanto para a maioria das formulações extemporâneas preparadas não há informações disponíveis. A qualidade da formulação depende de diversos fatores que devem ser considerados no momento do preparo: precisão de dose (principalmente quando se trata de doses muito pequenas); estabilidade física, química e microbiológica; técnicas de manipulação; armazenamento. Além disso, não há métodos que garantam a qualidade da formulação e são raros os estudos que comprovam a sua biodisponibilidade e bioequivalência na população pediátrica [28-30].

Do total de 18 medicamentos não selecionados de uso off-label, 15 (83,3%) foram assim classificados porque a dose prescrita era inferior ou superior a dose indicada na bula do produto. Outros estudos também citam a dose como a razão mais frequente para

a classificação dos medicamentos como off-label, inclusive o estudo realizado por Santos *et al* (2008) no nordeste do país [8, 19, 22]. O' Donnell *et al* (2002) apontam como motivo mais comum a indicação do medicamento, comumente diferente do que é aprovado para uso [26]. A prescrição de medicamentos na condição off-label teve maior incidência nas unidades de internação geral e de neonatologia.

Entre os medicamentos classificados como off-label, os antimicrobianos de uso sistêmico tem sido citados por diferentes estudos como a classe mais freqüente [13, 22, 27]. No presente estudo, o imipenem associado com a cilastatina teve sua dose máxima diária recomendada de 2 gramas ultrapassada, sendo administrado aproximadamente 3,5 gramas; a anfotericina B complexo lipídico, ao contrário, foi prescrita abaixo da dose mínima recomendada. Ainda em relação à dose, classificou-se como off-label o uso de vitamina C para pacientes neonatos, pois a dose prescrita foi inferior a mínima diária recomendada de 30 mg; neste caso a utilização não é considerada inapropriada, pois trata-se de suplementação vitamínica e não confere risco ao paciente. Quanto à indicação, constatou-se a utilização de divalproato de sódio para o tratamento de encefalopatia, enquanto a aprovação para o uso em crianças é somente para o tratamento de epilepsia a partir dos 10 anos de idade. Observou-se também a administração de vacina contra meningococo C em paciente hepatopata imunodeprimida, quadro no qual a aplicação da vacina não é indicada.

A checagem da prescrição médica através da base de dados Micromedex revelou baixo número de interações medicamentosas, todas classificadas como moderadas. Este tipo de interação normalmente tem o seu efeito controlado por meio do ajuste de doses ou do intervalo de administração dos medicamentos. No presente estudo, são exemplos deste tipo de interação: o uso concomitante dos medicamentos sotalol e ibuprofeno, resultando em diminuição do efeito hipotensor do sotalol e dos medicamentos olanzapina e valproato de sódio, o qual provoca redução das concentrações plasmáticas da

olanzapina. Além de interações ditas “prejudiciais”, que aumentam exageradamente ou antagonizam os efeitos farmacológicos, há interações que melhoram a resposta terapêutica ou diminuem a incidência de efeitos adversos pelo uso concomitante. A utilização conjunta da dexametasona e do o aprepitanto, observada no local de estudo, representa maior controle dos episódios de êmese nos pacientes oncológicos, conforme estudo científico randomizado; a associação de medicamentos como a clortalidona e o captopril, por somação de efeitos, permite maior controle da hipertensão arterial [25, 31].

O uso de medicamentos não aprovados ou off-label contribui para o aumento na incidência de reações adversas em pacientes pediátricos hospitalizados, que pode variar de 1,5% a 20% [12]. Em estudo realizado por Santos *et al* (2008), de 160 crianças hospitalizadas que faziam uso de medicamentos off-label, o total de 34 reações adversas foram detectadas em 26 (16,3%) crianças, sendo a incidência de RAM de 12,5% [8]. Gil *et al* (1995) verificou 76 reações adversas em um total de 899 pacientes internados na unidade de terapia intensiva pediátrica e dos 35 medicamentos envolvidos, 25 (71,4%) foram utilizados de forma off-label quanto a idade, dose ou indicação e 1 (4%) não era aprovado [32]. Estudos incluídos na revisão sistemática realizada por Santos e Coelho (2004) apontam que a ocorrência de reações adversas na população pediátrica está diretamente relacionada com o número de medicamentos administrados e com o período de internação. Constatou-se maior incidência de reações adversas na faixa etária de 0 a 24 meses, sendo mais freqüentes no sexo feminino [33]. Estes estudos foram realizados tendo em vista os medicamentos selecionados da instituição na qual a pesquisa foi realizada.

No presente estudo, foram detectadas 5 reações adversas cujo medicamento suspeito foi um não selecionado. Dessas reações, 2 (40%) estavam relacionadas com o uso de medicamentos não aprovados; nenhuma foi associada com o uso off-label. Entre os medicamentos envolvidos nas reações, a dexmedetomidina, um sedativo de



administração endovenosa, e o agente antineoplásico cladribina fazem parte dos MPP [16]. Este é um fator que contribui para o desenvolvimento de reações adversas, principalmente em crianças, pois se trata de um medicamento com maior suscetibilidade de causar dano ao paciente por geralmente estar envolvido em erros de medicação. Segundo o Institute of Health Care Improvement (IHI), cerca de 58% dos danos causados pelos medicamentos em hospitais estão relacionados com os MPP [10].

O número de reações adversas detectadas foi baixo devido ao número de pacientes envolvidos no estudo e à subnotificação de sintomas apresentados/relatados pelos pacientes por parte dos profissionais de saúde. A detecção de RAM também depende do envolvimento dos profissionais de saúde e do tipo da reação; aquelas mais evidentes, como as que acometem o sistema gastrointestinal e as dermatológicas são as mais diagnosticadas [33]. Estima-se que no processo de notificação espontânea, cerca de 6% das RAM são relatadas [34].

A notificação de reações adversas permite a detecção de reações desconhecidas e inesperadas, de casos de inefetividade e de toxicidade e a identificação de grupos mais suscetíveis a reações adversas. Assim, auxilia na avaliação e na tomada de decisões por parte dos órgãos reguladores para a prevenção de problemas relacionados aos medicamentos. Falta de conhecimento e de comprometimento, sentimento de culpa pelo desencadeamento da reação e medo de punição são fatores que têm contribuído para a subnotificação pelos profissionais [35].

O estudo apresenta os seguintes fatores limitantes: o período máximo de acompanhamento estabelecido de 30 dias, não permitindo a detecção de reações de início tardio; a subnotificação de reações adversas, pois não reflete de forma fidedigna a incidência de RAM; tempo de duração do estudo, pois os pacientes que passaram a fazer parte do estudo próximo da data final de coleta foram parcialmente acompanhados; número reduzido de pacientes envolvidos, pois foram considerados somente os usuários

de medicamentos não selecionados pelo hospital. Apesar destas limitações o estudo é válido na medida em que pode subsidiar algumas ações em relação aos medicamentos não selecionados.

## Conclusão

Grande parte da terapêutica farmacológica aplicada às crianças baseia-se na extrapolação das informações que levaram à aprovação do registro de medicamentos para uso em adultos. É devido à falta de evidências científicas de segurança e de eficácia dos medicamentos na população pediátrica que uma parcela significativa dos medicamentos não selecionados é de uso não aprovado nessa população. Estudos demonstram relação entre o uso de medicamentos não aprovados e off-label com o desencadeamento de reações adversas; 2 reações entre as 5 observadas têm relação com o uso de medicamentos na condição não aprovada. Além disso, potenciais interações medicamentosas e possíveis erros de medicação podem estar relacionados a esses medicamentos, por exemplo devido ao desconhecimento do perfil farmacocinético e dos cuidados de administração em crianças. Diante disso, é importante a atuação da CFT na avaliação e seleção dos medicamentos para uso hospitalar, principalmente em crianças, assim como a inserção do farmacêutico hospitalar para o acompanhamento da prescrição e do uso dos medicamentos para a garantia da segurança do paciente.

**Referências:**

- [1] Napoleone E. (2010) *Italian Journal of Pediatrics*. **36**:4
- [2] Brassica, SC (2008) “O Papel do Farmacêutico na Utilização de Medicamentos Não Aprovados e em Indicações Não Licenciadas”, in “Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica” (Guanabara Koogan,ed), Rio de Janeiro, pp.221-225
- [3] Ribeiro, E & C.A Takagi (2008) “Seleção de Medicamentos” in “Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica” (Guanabara Koogan, ed), Rio de Janeiro, pp.136-144
- [4] Kairuz T.E, D. Gargiulo, C. Bunt & S. Garg (2007). *Current Drug Safety*, **2**: 89-95 [5]
- Delgado O, F. Puigventós & A. Clópes A (2009) *Farm Hosp.* **33** (5): 237-9
- [6] Macaulay T.E., A.M. Cook, J.L. Fink III, R.P. Rapp & W.R. Vincent (2009) *Am J Health Syst Ph.* **66**: 1735-1739
- [7] Boots I., R.N Sukhai, R.H. Klein, R.A. Holl, J.M, Wit, A.F. Cohen *et al* (2007) *Eur J Pediatr.* **166**: 849 – 55
- [8] Santos D.B., A. Clavenna, M. Bonati & H.L.L Coelho (2008) *Eur J Clin Pharmacol.* **64**: 1111-1118
- [9] Carvalho P.A., C.G. Carvalho, P.T. Alievi, J. Martinbiancho & E. A. Trotta (2003) *J Pediatr.* **79**: 397-402
- [10] SANTOS, L. Dos. Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso off-label em prescrições pediátricas de um hospital universitário, Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.
- [11] Cuzzolin L, A. Atzei & V. Fanos (2006) *Expert Opin Drug Saf.* **5**: 703-18
- [12] Clavenna A. & M. Bonati (2009) *Arch Dis Child.* **94**: 724-728
- [13] Aera M.D., A.R. Gasbarro, M. Padovano, N. Laforgia, D. Capodiferro, B. Solarino *et al* (2007) *Pharm World Sci.* **29**: 361-367

- [14] Food and Drug Administration (2000) Guidancie for industry E11. Clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologies Evaluation an Reasearch (CBER), p. 9-12.
- [15] Drugdex – Micromedex Healthcare series. V. 1.0. New York: Thomson Healthcare, Inc. 1974-2010. Disponível em (<http://www.portaldapesquisa.com.br/databases/sites>)
- [16] Institute for Safe Medication Practices (2008); Lista de Alerta de Medicamentos Potencialmente. Perigosos Disponível (<http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>)
- [17] Conroy S. & J. McIntyre (2005) *Semin Fetal Neonat M.* **10**: 115 – 122
- [18] Conroy S., I. Choonara, P. Impicciatore, A. Mohn, H. Arnell, A. Rane *et al.* (2000) *Brit Med J.* **320**: 79-82
- [19] T' Jong G.W., P.D. van der Linden, E.M. Bakker, N. van der Lely, I.A. Eland, B.H.C. Stricker *et al.* (2002) *Eur J Clin Pharmacol* **58**: 293-297
- [20] Naranjo C.A., U. Busto, E.M. Sellers, P. Sandor, I. Ruiz, E. Robert *et al* (1981) *Clin Pharmacol Ther.* **30**: 239-45.
- [21] Laporte J.R., D. Capella (1993) “Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamento”, in “Principios de Epidemiologia Del Medicamento” (Masson, 2 ed.), Barcelona, pp. 99-100
- [22] McIntyre J., S. Conroy, A. Avery, H. Corns & I. Choonara (2000) *Arch Dis Child.* **83**: 498-501
- [23] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual dos centros de referência dos imunobiológicos especiais – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 188 p
- [24] Sepu´lveda-Vildo´sola A.C., Y.B. Cabrera, G.G.Lastiri, H.R. Marquez, M.A.V. Keever, V.W. Angel *et al* (2008) *Arch Med Res.* **39**: 601-606
- [25] Gore L., S. Chawla, A. Petrilli, M. Hemenway, D. Schissel, V. Chua *et al* (2009)

*Pediatr Blood Cancer.* **52**: 242–247

[26] O' Danniell, C.P.F., R.J. Stone & C.J. Morley (2002) *Pediatrics.* **110**: e52

[27] Hsien L., A. Breddemann, A. K. Frobel, A. Heusch, K. G. Schmidt & S. Läer (2008) *Pharm World Sci.* **30** (5): 497-502

[28] Costa, P.Q. da., J.E.S de Lima & H.L.L. Coelho (2009) *Braz. J. Pharm Sci.* **45**: 58-66

[29] Brion, F., A.J. Nunn & A. Rieutord (2003) *Acta Paediatr.* **92**: 486-490

[30] Ricci, M.C.S. (2008) “Farmacotécnica Hospitalar: Formas Farmacêuticas Não-Estéreis” in “Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica” (Guanabara Koogan, Ed), Rio de Janeiro, pp.171-181

[31] Oga, S (2008) “Interações Medicamentosas” in “Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica” (Guanabara Koogan, ed), Rio de Janeiro, PP. 78-85

[32] Gill A.M., H.J. Leach, J. Hughes, C. Barker, A. J. Nunn & I. Choonara (1995) *Acta Paediatr* **84**: 438-441

[33] Santos D.B. & H.L.L. Coelho (2004). *Rev. Bras. Saúde Matern. Infant.* **4**: 341-349

[34] Gonzalez E.L., M.T. Herdeiro & A. Figueiras (2009) *Drug Safety.* **32**: 19-31

[35] Dias, MF (2008) “Introdução à Farmacovigilância”, in “Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica” (Guanabara Koogan, ed), Rio de Janeiro, pp.46-63

## **Anexo**

Guia para a submissão de artigos no “Latin American Journal of Pharmacy”  
(disponível em <http://latamjpharm.org/>)

Manuscripts submitted to Latin American Journal of Pharmacy are only accepted on the understanding that they are subject to editorial review and that they have not been, and will not be, published in whole or in part in any other journal.

Papers must be written in English. If English is not authors' native language, the manuscript should be checked by someone proficient in the language before submission. Manuscripts in which English is difficult to understand may be returned to the author for revision before scientific review.

### **Types of Contribution**

Original articles should contain material that has not been previously published elsewhere, except in a preliminary form. These papers should not exceed 5000 words including tables, references and legends of tables and figures. Short Communications are research papers constituting a concise but complete description of a limited investigation, which will not be included in a later paper. They should be as completely documented as a regular paper and should not occupy more than 2,500 words including tables, references and legends of tables and figures. Reviews and mini-reviews will be exceptionally accepted in areas of topical interest and will normally emphasize literature published over the previous five years. Letters to the Editor are published from time to time on subjects of topical interest.

## Manuscript Preparation

Manuscripts must be neatly typed (size page A4), double-spaced throughout, including tables, with at least 2 cm margins on all sides. The Editor reserves the right to adjust style to certain standards of uniformity. Every page of the manuscript must be numbered at the right top, preceded by the name of the author to whom the correspondence should be sent. The usage of italics should be limited to scientific names of organisms. A cover letter is not required, but if included it should be placed at the beginning of the manuscript.

Manuscripts in general should be organized in the following order:

- Title: should be clear, concise, and unambiguously reflect the paper's contents.
- Name(s) of author(s): first name, initial(s) of the middle name(s), and family name of each author. The corresponding author should be identified with an asterisk (\*).
- Affiliations: include the name of department (if any), institution, city and state or country where the work was done, indicating which authors are associated with which affiliation.
- E-mail address of the corresponding author, as all correspondence, including proofs, should be sent only to him.
- Summary: not exceeding 150 words, reporting concisely on the major findings. Many abstracting services use abstracts without modification, so this section should be comprehensible in its own right.
- Key Words: at least three and not more than six in alphabetical order will be listed.



- Introduction: briefly review important prior publications and state the reasons for the investigation being reported.
- Materials and methods: description of methods, equipment and techniques (including statistical treatments used in the research).
- Results: efforts should be made to avoid jargon, to spell out all non-standard abbreviations the first time they are mentioned and to present the contents of the study as clearly and concisely as possible.
- Discussion (may be combined with the Results section).
- Conclusions (at the author's discretion): must not reiterate any discussion or introductory comments, they must be genuine conclusions drawn from the results of the study.
- Acknowledgements and any additional information concerning research grants, etc.
- References: will be numerated correlatively as they are cited in the text and listed separately under the title "References" (please use a hanging indent: second and subsequent lines indented). The style used for citation of articles in journals (1), monographs (2), chapters in books (3), and internet references (4) which must be strictly observed, is given in the following examples:

- (1) Medeiros R., G.F. Passos, C.E. Vitor J. Koepf, T.L. Mazzuco, L.F. Pianowski, M.M. Campos & J.B. Calixto (2007) *Brit. J. Pharmacol.* **151**: 618-27.

Journal names should be abbreviated according to ISI style (you are invited to consult the sites

[http://www.efm.leeds.ac.uk/~mark/ISlabbr/A\\_abrvjt.html](http://www.efm.leeds.ac.uk/~mark/ISlabbr/A_abrvjt.html) or  
[http://images.isiknowledge.com/WOK46/help/WOS/L\\_abrvjt.html](http://images.isiknowledge.com/WOK46/help/WOS/L_abrvjt.html))

- (2) Vogel, W.H., B.A. Scholkens, J. Sandow & G. Muller (2002). "Drug discovery and evaluation, Pharmacological assay", Second Edition, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York, pp. 906-44.
- (3) Aristide, V. & J.W. Martin (2005) "Doxorubicin", in "Analytical profiles of drug substances" (F. Klaus, ed.), Academic Press, New York, pp. 245-74.
- (4) Duke, J.A. "Medical Botany. Module 8: Amazonian (Iberoamerican)". Available at (<http://www.ars-grin.gov/duke/syllabus/module8.htm>).

For 2-6 authors all authors are to be listed, with "&" separating the last two authors; for more than six authors, use the first six authors followed by et al. For three or more authors use et al. in the text.

- Tables and Figures: will be numbered using Arabic numerals in the order they appear in the text. Letters and symbols included into the figures should be made in a suitable size, since figures are usually reduced to half a column wide size (7.5 cm). Photographs, charts and diagrams are all to be referred to as "Figures". They should accompany the manuscript. All illustrations should be clearly marked with the figure number. All figures are to have a self-explanatory caption. Captions of Tables and Figures should be supplied on a separate sheet.

## Page charges

- Page charges are required for publication in Latin American Journal of Pharmacy. These cover some of the costs of publication and allow us to more fairly share charges between researchers and libraries. Please be aware that the journal is published by the College of Pharmacists of Buenos Aires Province, Argentina, which does not receive direct funding from any external agencies. Support from page charges allows lower subscription prices and thus a greater circulation for the journal.
- Page charge forms will be sent automatically on acceptance of an article for publication in the journal. We thank you for your prompt submission of completed page charge forms so that we can publish your paper more quickly and efficiently. Please be advised that we cannot publish papers until we have received completed and signed page charge forms from the authors.
- Page charge during 2011 has been fixed in 20 dollars per print page. You will be advised of the total page charges when you receive the page proofs. As an example, Short Communications (no more than 2500 characters) usually are four pages long and the total page charge is at most 80 dollars. In the same way, total page charge for Original Articles (no more than 5000 characters) is at most 160 dollars.