

UNIVERSIDADE DE SOROCABA

PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Soraya Ayres Pedroso

**PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS EM UM PRONTO-SOCORRO DE
CIDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO**

SOROCABA/SP

2011

Soraya Ayres Pedroso

**PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS EM UM PRONTO-SOCORRO DE
CIDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO**

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em *Ciências Farmacêuticas* da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientadora: Prof^a Dr^a Luciane Cruz Lopes

Colaboradora: Prof^a Dr^a Maria Inês de Toledo

Sorocaba/SP

2011

Soraya Ayres Pedroso

**PRESCRIÇÕES PEDIÁTRICAS EM UM PRONTO-SOCORRO DE
CIDADE DO INTERIOR DE SÃO PAULO**

Dissertação aprovada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre no Programa
de Pós-Graduação em *Ciências Farmacêuticas*
da Universidade de Sorocaba.

Aprovado em:

BANCA EXAMINADORA:

Ass: _____

Pres. Prof.^a Dr^a Luciane Cruz Lopes /

Universidade de Sorocaba

Ass: _____

1º Exam.: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol /

Universidade de Sorocaba

Ass: _____

2º Exam.: Prof^a Dr^a Maria Inês de Toledo /

Universidade de Brasília

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, direta ou indiretamente, colaboraram na elaboração deste trabalho.

Primeiramente a Deus, que governa nossos caminhos e zela por nossas vidas.

Aos meus pais João (*in memorian*) e Martha, pela paciência, amor, incentivo e apoio em todos os momentos.

À minha tia Eliza, pelo carinho, paciência e disponibilidade.

À minha orientadora, pela sua dedicação, paciência, disponibilidade e dedicação durante todo o tempo.

Ao corpo docente e aos colegas do curso de mestrado, pelos ensinamentos e incentivo.

Aos funcionários e colegas médicos da URE Pediátrica do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, pelo apoio indispensável ao bom andamento do trabalho.

Aos funcionários da Gerência de Risco do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, em nome da enfermeira Ivanilda, pela paciência e apoio demonstrados.

Agradeço especialmente aos acompanhantes dos pacientes que participaram desta pesquisa, tornando possível a sua realização.

OBRIGADA

Para realizar grandes conquistas, devemos não apenas agir, mas também sonhar; não apenas planejar, mas também acreditar

(Anatole France)

A menos que modifiquemos a nossa maneira de pensar, não seremos capazes de resolver os problemas causados pela forma como nos acostumamos a ver o mundo

(Albert Einstein)

RESUMO

Introdução: A prescrição na faixa etária pediátrica muitas vezes baseia-se em extrapolações e adaptações do uso em adultos, informações obtidas de raros estudos populacionais e consensos de especialistas. A avaliação da segurança dos medicamentos para crianças não pode ser extrapolada de dados obtidos em adultos, pois os medicamentos tendem a ter toxicidade distinta nesta população.

Objetivo: Identificar o padrão de utilização de medicamentos em uma unidade regional de emergência pediátrica e relacionar com uso *off label*, suspeitas de reações adversas (RAM) e indicações clínicas sem evidências.

Métodos: Estudo observacional, transversal, descritivo. A amostra foi composta por 100 pacientes atendidos entre 0 e 12 anos, admitidos por um período mínimo de 4 horas de permanência na Unidade Regional de Emergência (URE) de Pediatria do Conjunto Hospitalar de Sorocaba. O cuidador responsável pelo paciente foi entrevistado com o auxílio de instrumento semi-estruturado para verificação de dados sociodemográficos, antecedentes familiares e possíveis fatores de risco para RAM. Os prontuários e as prescrições médicas foram examinados durante a coleta de dados. O algoritmo de Naranjo et al. (1981) foi utilizado para estabelecer onexo causal entre o fármaco e a suspeita de RAM. A análise estatística dos dados obtidos foi realizada através do programa Graph Pad In Stat, versão 3.0 para Windows.

Resultados: A maioria dos pacientes tinha mais de dois diagnósticos (56%). Cinquenta e oito por cento dos pacientes permaneceram por mais de 24 horas em observação no setor; destes 60% necessitaram de internação e 44% haviam sido submetidos a alguma internação anteriormente. Foram prescritos 744 medicamentos aos pacientes, o que corresponde a 82 fármacos, distribuídos em 35 classes terapêuticas. Cerca de 93% utilizaram quatro ou mais medicamentos após a admissão na URE. Houve prevalência dos medicamentos com ação sobre o sangue e órgãos hematopoiéticos e daqueles que atuam sobre o sistema nervoso (85%); anti-infecciosos para uso sistêmico (58%) e finalmente os que atuam sobre o sistema digestório (27%). Em relação ao uso racional dos medicamentos, verificou-se que o uso apropriado do medicamento variou entre 0 (cloridrato de cetamina, citrato de fentanila, cloridrato de metoclopramida e cloridrato de tramadol) e 100% (cloridrato de cefepima). As variáveis com prevalência de uso não racional foram dose e frequência. As suspeitas de RAM ocorreram em três pacientes, envolvendo o sistema dermatológico. Setenta e dois por cento dos pacientes receberam de 5 a 16 medicamentos injetáveis, não pertencentes à classe dos anti-infecciosos. Verifica-se que houve uso de medicamentos para indicações (n=89, 33,2%), doses (n=129, 48%) e frequência (n=145, 54%) não aprovadas pela Anvisa (*off label*) nas prescrições pediátricas na URE, CHS Sorocaba. Doze medicamentos dos quinze estudados tiveram uso *off label* quanto à indicação em mais de 20% das prescrições. Do grupo dos anti-infecciosos, (oito fármacos) três foram prescritos para indicações não aprovadas em mais de 30% das prescrições (cloridrato de vancomicina - 33%; claritromicina - 100% e ceftriaxona sódica - 85%). Os prescritores modificaram o uso registrado na Anvisa quanto a indicação

clínica, dose e frequência de utilização da maioria dos medicamentos, caracterizando assim o uso *off label*, que foi estatisticamente significativo entre os grupos ($p < 0,0001$).

Conclusão: Houve uso *off label* de medicamentos relacionado principalmente a faixa etária, frequência e doses utilizadas, o que pode estar evidenciando muitas vezes a falta de conhecimento dos prescritores, a utilização de fontes de consulta não fidedignas ou mesmo a inexistência de estudos mais detalhados sobre a utilização de medicamentos em crianças.

Observou-se que os medicamentos foram prescritos de maneira inapropriada na maioria dos casos, com erros em relação a dose e frequência, bem como indicação em faixa etária não aprovada. Alguns antibióticos destinados a reserva terapêutica, como o cloridrato de vancomicina, foram prescritos de forma indevida, aumentando o aparecimento de efeitos adversos e induzindo resistência bacteriana. A padronização de medicamentos no hospital, bem como protocolos clínicos deveriam ser elaborados por equipe multidisciplinar, com critérios rígidos e definidos em condutas baseadas em evidências. Torna-se necessário melhorar o nível educacional dos futuros prescritores e enfatizar a necessidade de cursos de reciclagem para os profissionais que já se encontram em atividade.

Palavras-chave: criança, utilização em indicações não aprovadas, prescrições de medicamentos, agentes antibacterianos.

ABSTRACT

Introduction: The prescription in the pediatric age group often based on extrapolations and adaptations of adults, information obtained from rare population studies and consensus of experts. The assessment of the safety of medicines for children cannot be extrapolated from data obtained in adults, as medications tend to have distinct toxicity in this population.

Objectives: Identify the pattern of use of medicinal products in a regional pediatric emergency unit and relate with use off label, suspected adverse reactions (RAM) and clinical indications without evidence.

Methods: Observational Study, prospective descriptive, transversal. The sample was comprised of 100 patients served between 0 and 12 years, allowed for a minimum period of residence in the 4:0 Regional Emergency Unit (URE) of Pediatrics Hospital set of Sorocaba. The caregiver responsible patient was interviewed with the aid of a semistructured instrument for data verification sociodemographic, family history and possible risk factors for RAM. The patient records and prescriptions were examined during data collection. The algorithm of Naranjo et al. (1981) was used to establish the causal link between the drug and the suspicion of RAM. The statistical analysis of data obtained was held through the program Graph Pad In Stat, version 3.0 for Windows.

Results: Most patients had more than two diagnoses (56%). Fifty-eight percent of patients remained for more than 12:0 am on watch in the hospital; of these 60% required hospitalization and 44% had undergone some hospitalization earlier. 744 were prescribed medicines to patients, which is distributed in 35 therapeutic classes. About 93% have four or more medications after admission into the URE. There was the prevalence of drugs with action on the blood and organs and of those that Act on the nervous system (85%); anti-infective agents for systemic use (58%) and finally the acting on the digestive system (27%). In relation to the rational use of medicines, it was found that the appropriate use of the medicinal product ranged between 0 (ketamine hydrochloride, fentanila citrate and metoclopramide hydrochloride tramadol hydrochloride) and 100% (cefepime hydrochloride). Variables with rational not use prevalence were dose and frequency. The suspected RAM occurred in three patients, involving the skin system. Seventy-two percent of patients received from 5 to 16 injectable medicines, not belonging to the class of anti-infectious. It turns out that there was use of medicines for indications (n = 89, 33.2%), doses (n = 129, 48%) and frequency (n = 145, 54%) are not approved by Anvisa (off label) in pediatric prescriptions in URE, CHS Sorocaba. Twelve of the fifteen studied had use drugs off label regarding the indication in more than 20% of prescriptions. The Group of anti-infective, (eight drugs) three were prescribed for indications unapproved by more than 30% of the requirements (vancomycin hydrochloride-33%; clarithromycin – 100% and ceftriaxone sodium- 85%). the prescribers changed the recorded use. The prescribers registered in Anvisa usage have changed as the clinical indication, dosage and frequency of use of most drugs, featuring the use off label, which was statistically significant between the groups (p < 0.0001).

Conclusion: Off label use of drugs was related mainly to age, frequency and doses used, what may be showing often the lack of knowledge of prescribers, using untrusted reference sources

or even the lack of more detailed studies on the use of medicines in children. It was noted that the drugs were prescribed improperly in most cases, with errors in relation to dose and frequency, as well as non-approved indication in age. Some antibiotics for therapeutic reserve, such as vancomycin hydrochloride, were prescribed misrepresent, increasing the occurrence of adverse effects and inducing bacterial resistance. The standardization of medicines in the hospital, as well as clinical protocols should be developed by a multidisciplinary team, with strict criteria and defined in evidence-based pipelines. It is necessary to improve the educational level of future prescribers and emphasize the need for refresher courses for professionals who are already active.

Keywords: child, off-label use, drug prescriptions, anti-bacterial agents.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Perfil dos pacientes pediátricos (n=100) atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	48
Tabela 2	Características sociodemográficas dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	49
Tabela 3	Classes terapêuticas mais prescritas aos pacientes atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	50
Tabela 4	Medicamentos prescritos (n=100) aos pacientes atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	51
Tabela 5	Medicamentos e respectivas indicações prescritas aos pacientes pediátricos na URE-CHS, aprovação da indicação por faixa etária, nas agências reguladoras (Anvisa e FDA) Sorocaba, SP, jan.-ago 2010.....	55
Tabela 6	Frequência dos medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos (n=100) na URE-CHS, segundo a aprovação de indicação na agência reguladora (Anvisa) e contraindicação na faixa etária, Sorocaba, SP, jan.-ago 2010.....	56
Tabela 7	Frequência dos fármacos selecionados para estudo quanto a indicação clínica segundo evidência científica, ausência de contraindicação absoluta e ausência de interação medicamentosa grave/contraindicada, prescritos aos pacientes atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	57
Tabela 8	Indicadores do uso racional dos medicamentos mais prescritos aos pacientes pediátricos atendidos da URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	58

Tabela 9	Uso off label dos medicamentos mais prescritos aos pacientes pediátricos da URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	59
Tabela 10	Frequência do uso da via intravenosa para administração dos medicamentos aos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	60
Tabela 11	Fatores predisponentes para RAM e a relação com a sua ocorrência nos pacientes atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	61
Tabela 12	Presença dos medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos na URE-CHS na lista de medicamentos padronizados no hospital e na Rename 2010, Sorocaba, SP, jan.-ago.2010.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC: *Anatomical Therapeutical Chemical*

BNF: *British National Formulary*

CCIH: Comissão de Controle de Infecção Hospitalar

CEME: Central de Medicamentos

CEP-UNISO: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba

CHS: Conjunto Hospitalar de Sorocaba

COEP-CHS: Comissão de Ética em Pesquisa do CHS

DDD: Dose Diária Definida

DRS: Divisão Regional de Saúde

DURG: *Drug Utilization Research Group*

EBHGA: Estreptococo beta-hemolítico do grupo A

ECC: Ensaio clínico controlado

EEG: Eletroencefalograma

EMA: *European Medicines Agency*

EUA: Estados Unidos da América

FDA: *Food and Drug Administration*

FDMA: *Food and Drug Administration Modernization Act*

FI: Folheto Informativo

IRA: Infecção Respiratória Aguda

N-RAM: Não-RAM

NMD: *Norwegian Medicinal Depot*

OMA: Otite Media Aguda

OME: Otite Media com efusão

PA: Pronto - Atendimento

PBM: *Pharmacy Benefits Management*

PEG: *Paediatric Expert Group*

PUC-SP: Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba - São Paulo

PUMA: *The Paediatric Use Marketing Authorisation*

RAM: Reação Adversa aos Medicamentos

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RENAME: Relação Nacional de medicamentos Essenciais

SUS: Sistema Único de Saúde

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

UBS: Unidade Básica de Saúde

URE: Unidade Regional de Emergência

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 História dos estudos de utilização de medicamentos	18
2.1.1 O uso de medicamentos em pediatria.....	23
2.1.2 O uso de antimicrobianos em pediatria.....	27
2.2 Reação adversa aos medicamentos.....	33
2.3 Farmacovigilância no Brasil.....	38
3 OBJETIVO	41
3.1 Geral.....	41
3.2 Específicos.....	41
4 CASUÍSTICA E MÉTODO	42
4.1 Tipos de estudo.....	42
4.2 Local e estrutura de funcionamento.....	42
4.3 A equipe de atendimento.....	43
4.4 População e Amostra.....	43
4.4.1 Critérios de inclusão.....	43
4.4.2 Critério de exclusão.....	43
4.5 Aspectos éticos e período de realização da pesquisa.....	43
4.6 O instrumento da pesquisa e as variáveis do estudo.....	44
4.7 Procedimento para a coleta dos dados.....	44
4.8 Análise dos dados.....	44
4.8.1 Classificação das reações adversas aos medicamentos.....	45
4.8.2 Análise estatística.....	46
5 RESULTADOS	47
5.1 Caracterização do perfil dos pacientes pediátricos.....	49
5.2 Caracterização da utilização de medicamentos.....	49
5.3 Caracterização das suspeitas de RAM.....	60
5.3.1 Fatores de risco para RAM.....	60
6 DISCUSSÃO	63
6.1 Uso racional, uso <i>off label</i> de medicamentos e a padronização de medicamentos na URE-CHS.....	70

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	75
REFERÊNCIAS	77
APÊNDICE A - Instrumento da pesquisa.....	98
APÊNDICE B - Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.....	102
APÊNDICE C - Medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos (n=100) atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan - ago. 2010.....	109
ANEXO A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).....	111
ANEXO B -Autorização do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP-UNISO).....	114
ANEXO C - Algoritmo de Naranjo (modificado).....	117

1 INTRODUÇÃO

A prescrição médica consiste em uma ferramenta essencial para a terapêutica e para o uso racional de medicamentos, pois deve conter as informações necessárias sobre o medicamento: a dose, a frequência e a duração do tratamento adequados para as doenças dos pacientes. É um importante fator para a qualidade e a quantidade do consumo de medicamentos, embora o ato de prescrever sofra influências do conhecimento do prescritor, das expectativas do paciente e do assédio da indústria farmacêutica (FARIAS et al., 2007).

A prescrição médica incorreta pode acarretar gastos de 50 a 70% mais elevados dos recursos governamentais destinados a medicamentos (LE GRAND et al., 1999).

Uma boa prescrição ou um tratamento bem escolhido deve conter o mínimo de medicamentos possível e estes devem ter o menor potencial de provocar reações adversas, inexistência de contraindicações, ação rápida, forma farmacêutica adequada para a faixa etária do paciente, posologia simples e por um curto espaço de tempo (GIROTTI; SILVA, 2006).

A utilização irracional dos medicamentos acarreta não só perdas de ordem econômica para o governo e o indivíduo, como também pode produzir danos no contexto sanitário, através do aumento das reações adversas que podem ser muito graves (PORTELA et al., 2010).

As crianças constituem uma grande parcela da população nos países em desenvolvimento e são especialmente vulneráveis às doenças e aos efeitos adversos dos medicamentos devido às diferenças na farmacodinâmica e farmacocinética dos mesmos (GILMAN et al., 1992; SOUMERAI et al., 1990).

Nas crianças, o uso racional de medicamentos deve levar em conta as especificidades dos subgrupos etários e as peculiaridades de seu desenvolvimento. Muitos medicamentos prescritos em pediatria não foram testados em crianças. Uma pesquisa recente demonstrou que acima de 80% das prescrições para crianças em hospitais e na prática diária não possuem licença para uso em crianças ou estão sendo utilizados fora de suas indicações oficiais (“off label”) (PANDOLFINI et al. 2005; BOOTS, et al., 2007). Apenas 35% dos medicamentos comercializados na Europa têm seu uso aprovado em crianças (CECI et al., 2002).

Para muitas classes de fármacos não temos quase nenhuma informação do seu uso em menores de dois anos (MOORE et al., 2002). Desta forma, a prática do uso de medicamentos em crianças é baseada principalmente em extrapolações e adaptações do uso em adultos,

informações obtidas de raros estudos observacionais, consensos de especialistas e ensaios clínicos nessa população (BONATI, 1994; SOUMERAI et al., 1990, STEPHENSON, 2006).

A escassez de estudos clínicos envolvendo crianças é frequentemente utilizada para justificar o tratamento empírico neste grupo (SANTOS et al., 2006).

Embora existam razões pelas quais as crianças não possam participar frequentemente de ensaios clínicos, incluindo considerações éticas, científicas e comerciais, deve-se considerar com cuidado administrar às crianças medicamentos que ainda não foram estudados adequadamente (CALDWELL et al., 2004).

No Brasil há poucos estudos publicados sobre o uso de fármacos na faixa etária pediátrica, apesar do uso significativo de medicamentos e da grande parte da população que as crianças constituem no país (PANDOLFINI et al, 2005).

Em um estudo em que foram avaliadas as prescrições de medicamentos não apropriados para crianças em uma unidade de terapia intensiva pediátrica terciária (Hospital das Clínicas de Porto Alegre), num total de 747 itens de prescrição, houve prevalência de 10,5% de medicamentos não aprovados e 49,5% de medicamentos não padronizados (CARVALHO et al., 2003).

Outro estudo avaliou 272 pacientes internados em enfermaria pediátrica em Fortaleza (Ceará), dos quais 82,6% receberam pelo menos um medicamento não aprovado ou um medicamento *off label* e 17% receberam ambos. O uso *off label* em relação a dose ou a frequência dos medicamentos foi o mais prevalente e esteve significativamente associado com a ocorrência de reações adversas (SANTOS et al., 2008).

Em uma investigação a respeito da utilização de antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino (Minas Gerais), verificou-se que 97,2% dos medicamentos analisados foram considerados inadequados para uso em recém-nascidos prematuros; 82,5% foram inadequados para recém-nascidos a termo e 68,1% para lactentes (GONÇALVES et al., 2009).

Considerando-se a relevância do uso racional de medicamentos em pediatria e a escassez de estudos de utilização de medicamentos na população pediátrica, principalmente no Brasil, esta pesquisa se propõe a avaliar qualitativamente as prescrições para crianças atendidas na Unidade Regional de Emergência (URE) Pediátrica no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), no período compreendido entre janeiro e agosto de 2010.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Para elaboração do referencial teórico, foram considerados artigos publicados em inglês, espanhol, francês e português, os quais foram obtidos através dos descritores: medicamentos, crianças, prescrição, pediátrica, uso racional, uso *off label* de medicamentos, reação adversa aos medicamentos, uso parenteral de medicamentos nas bases de dados científicas Lilacs, Scielo e Pub Med, sem restrição temporal.

A revisão apresenta-se dividida como se segue: história dos estudos de utilização de medicamentos, uso de medicamentos em pediatria, uso de antimicrobianos em pediatria e reações adversas aos medicamentos.

2.1 História dos estudos de utilização de medicamentos

No começo do século XIX a maioria dos medicamentos era de origem natural, mas de estrutura química e natureza desconhecidas (LAPORTE et al., 1989). Após 1940, ocorreu a introdução maciça de novos fármacos, que trouxeram à população a possibilidade de cura para enfermidades até então fatais, sobretudo no campo de doenças infecciosas. Os avanços na pesquisa de novos fármacos, em conjunto com sua promoção comercial, criaram uma excessiva crença da sociedade em relação ao poder dos medicamentos.

De acordo com Nascimento (2002), a produção de medicamentos em escala industrial, segundo especificações técnicas e legais, fez com que esses produtos alcançassem papel central na terapêutica, deixando de ser um mero recurso terapêutico. Sua prescrição torna-se quase obrigatória nas consultas médicas, sendo o médico avaliado pelo paciente por meio do número de formas farmacêuticas que prescreve. Como exemplos de motivações que contribuem para a utilização irracional dos medicamentos têm-se a enorme oferta (em quantidade e variedade), a atração por novidades terapêuticas, o poderoso *marketing* e o “direito, supostamente inalienável, do médico em prescrever” (CASTRO, 2000).

Um fato que se torna comum é a necessidade de informação, sobre o tratamento e medicamentos, para os pacientes e seus familiares. Essa informação deve ser proveniente de fontes fidedignas e atualizadas, o que, muitas vezes, não é possível, dependendo-se apenas dos bulários e da propaganda. Sendo assim, são necessários estudos de utilização de medicamentos para detectar reações adversas, ineficácia do tratamento, efeitos colaterais, bem como a má utilização dos mesmos, o que possibilitaria a realização de intervenções adequadas e oportunas (SOBRAVIME, 2001).

Nesse contexto surgiram os Centros de Informação de Medicamentos (CIMs), os quais têm como meta principal a promoção do uso racional dos medicamentos. Esse objetivo deve ser trabalhado em conjunto com a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), importante fórum de discussão e divulgação de informações para os profissionais de saúde (VIDOTTI et al., 2000).

Os efeitos benéficos potenciais dos fármacos geralmente são conhecidos durante sua pesquisa e comercialização. Mesmo na época da introdução dos primeiros antibióticos, a possibilidade das reações adversas já era conhecida. Os dois episódios mais conhecidos de reações adversas, que inclusive fomentaram a necessidade de definir, quantificar, estudar e prevenir os efeitos indesejáveis provocados por medicamentos – foram o emprego de dietilenoglicol como solvente de um xarope de sulfanilamida - que ocorreu nos anos trinta e provocou mais de cem mortes – e o caso da talidomida – seu uso durante a gestação causou um surto de focomelia, malformação congênita rara, com cerca de 4000 ocorrências e 498 mortes. Especificamente para a talidomida, uma revisão dos trabalhos experimentais, anteriores à sua comercialização, “revelou que foram publicados e mal interpretados dados toxicológicos insuficientes e errôneos” (LENZ, 1989).

A partir desse quadro há uma evolução da farmacologia clínica, especialmente da farmacovigilância. Desde 1950 há o emprego do ensaio clínico controlado (ECC) como padrão no processo de avaliação de um medicamento. A principal limitação do ECC é sua restrição a indivíduos ou a grupos de pacientes, os quais podem não ser representativos dos futuros usuários e acabam recebendo o tratamento em condições diferentes (CASTRO, 2000).

Em 1988, a OMS publicou uma visão do uso de medicamentos, dividindo o planeta em dois blocos, de acordo com as características do atendimento à população – países desenvolvidos e países em desenvolvimento. Nos países em desenvolvimento, havia pouca ou nenhuma organização quanto ao uso de medicamentos e a políticas que garantissem a disponibilidade dos mesmos (CROZARA, 2001). Um terço da população mundial não tem acesso aos medicamentos ditos essenciais, enquanto a população dos países ricos consome cerca de 80% dos medicamentos produzidos no mundo (WHO, 1988).

O Brasil e outros países em desenvolvimento, a partir da década de 1970, tentaram desenvolver programas governamentais que garantissem a disponibilidade ao menos dos medicamentos mais importantes. No Brasil, em 1970, foi instituída a Central de Medicamentos (CEME). Apesar de muitos dos programas não terem sucesso, os esforços para garantir os medicamentos essenciais à população geraram o surgimento da RENAME (Relação de Medicamentos Essenciais) e dos formulários e guias farmacêuticos – que

padronizam os medicamentos utilizados nos hospitais, diminuindo custos e possibilitando melhor atendimento (CROZARA, 2001).

Entre os anos de 1950 e 1960 ocorreu a chamada “explosão farmacológica” devido aos desenvolvimentos fundamentais em ciências biológicas, possibilitando uma “melhor compreensão dos mecanismos moleculares, celulares e homeostáticos relacionados com a saúde e a doença” (LAPORTE et al., 1989) e às conquistas tecnológicas após a Segunda Guerra Mundial.

Entre 1987 e 1988, a indústria farmacêutica apresentou um crescimento de 13%, superando o crescimento médio da economia mundial, que em geral resumiu-se a 4%. Apesar desse fato, de acordo com avaliação realizada pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (*Food and Drug Administration – FDA*), relativa a 348 novos medicamentos das 25 maiores corporações farmacêuticas americanas – comercializados entre 1981 e 1988 – apenas 3% (12 medicamentos) foram considerados como importante contribuição em relação aos tratamentos existentes (BERMUDEZ et al., 1999).

Em 2003, o mercado brasileiro movimentou cerca de cinco bilhões de dólares, situando-se entre os 15 países de maior faturamento no varejo (FEBRAFARMA, 2004). Um estudo do Instituto *IMSHealth*, empresa dedicada ao acompanhamento do mercado farmacêutico, estimou crescimento de 5% ao ano das vendas no Brasil, entre 2001 e 2005, baseado tanto na melhoria do poder de compra quanto pela contínua oferta de fármacos novos (NELSON, 2005).

A utilização irracional de medicamentos não é uma prática apenas brasileira, mas disseminada em todo o mundo. Algumas informações da OMS a respeito deste hábito: 25 a 70% dos gastos em saúde correspondem a medicamentos nos países em desenvolvimento, enquanto menos de 15% são gastos nos países desenvolvidos; 50 a 70% das consultas geram prescrição medicamentosa; 50% de todos os medicamentos são prescritos, dispensados ou usados inadequadamente; 75% das prescrições com antibióticos são errôneas; 2/3 dos antibióticos são utilizados sem prescrição médica em muitos países; cresce constantemente a resistência da maioria dos microorganismos causadores de enfermidades infecciosas prevalentes; 53% de todas as prescrições de antibióticos nos Estados Unidos são feitas para crianças de 0 a 4 anos; os hospitais gastam de 15 a 20% de seus orçamentos para lidar com as complicações causadas pelo mau uso dos medicamentos (AQUINO, 2008).

Em conformidade com o Guia Para a Boa Prescrição Médica da Organização Mundial da Saúde, após selecionar o tratamento medicamentoso e elaborar a receita, o médico deve informar o paciente sobre: os objetivos a curto ou longo prazo do tratamento; como

quando e por quanto tempo deve tomar o medicamento; seus benefícios e possíveis riscos (interações medicamentosas, reações adversas e intoxicações); procedimentos a seguir se surgirem alguns efeitos adversos; como armazenar os medicamentos e o que fazer com o excedente. É responsabilidade do farmacêutico durante a dispensação: respeitar o direito do usuário de conhecer o medicamento que está sendo fornecido e de decidir sobre sua saúde e seu bem-estar, informar e auxiliar o paciente sobre o uso adequado do medicamento (SILVÉRIO et al., 2010).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, os estudos de utilização de medicamentos atendem importantes fins, dependendo da metodologia empregada, como: descrições de padrão de uso de medicamentos; constatação de variações nos padrões terapêuticos no curso do tempo; avaliação dos efeitos de medidas educativas, informativas, reguladoras; estimativa do número de indivíduos expostos a medicamentos; detecção de doses excessivas, mau uso, doses insuficientes e abuso dos medicamentos; estimativa das necessidades de medicamentos de uma sociedade, entre outros. Para elaborar esse tipo de estudo foi necessário criar métodos aplicáveis internacionalmente. O “*Norwegian Medicinal Depot*” (NMD) desenvolveu um sistema de classificação de medicamentos conhecido como “*Anatomical Therapeutic Chemical*” (ATC) e uma unidade de medida uniformizada para possibilitar a comparação estatística dos dados e interpretação mais ampla dos estudos – *Defined Daily Dose* ou Dose Diária Definida (DDD) (CROZARA, 2001).

A DDD foi adotada pelo *Drug Utilization Research Group* (DURG) e recomendada pela OMS, a partir de 1981, para uso em estudos de utilização de medicamentos (BRASIL, 1996). Essa unidade difere para cada fármaco e representa a dose média diária suposta do fármaco quando utilizado para sua principal indicação. Sua principal vantagem é a possibilidade de se fazer comparações entre países ou através do tempo, sem que os resultados sejam comprometidos por mudanças de preço ou de apresentação. Talvez o maior inconveniente de sua utilização seja o fato de que essa medida nem sempre equivale, necessariamente, à dose média prescrita, ou mesmo à dose média ingerida. É importante frisar que a DDD não se trata de uma dose recomendada, mas de uma unidade de medida que permite comparação entre resultados (CASTRO, 2000).

Os estudos de utilização incluem aqueles que podem ser realizados dentro de seu conceito, entre os quais se mencionam: estudos de oferta de medicamentos, estudos quantitativos de consumo de medicamentos; estudos qualitativos sobre a qualidade da prescrição; estudos sobre hábitos de prescrição médica; estudos de cumprimento da prescrição

médica; vigilância orientada a problemas específicos; planejamento; orçamento; estudos para avaliar o impacto de intervenções específicas (CROZARA, 2001).

No Brasil, ainda existem poucos estudos sobre a utilização de medicamentos, sendo a maioria estudos quantitativos e apenas alguns adotam o sistema ATC de classificação de medicamentos e a unidade de medida Dose Diária Definida.

Os primeiros trabalhos realizados na década de 80 por Simões e Farache Filho (1988) e Haak (1989), descrevem o impacto da difusão das especialidades farmacêuticas e o perfil da população que as utilizavam.

Os estudos publicados nas décadas seguintes apresentam o perfil de utilização dos medicamentos pela população e grupos de risco como idosos, gestantes e crianças (BRICKS et al., 1996; WEIDERPASS et al., 1998; MOSEJNI et al., 1999; MENGUE et al., 2001; TEIXEIRA et al., 2001; FONSECA et al., 2002; CUNHA et al., 2002; CARVALHO et al., 2003; COELHO FILHO, 2004; BERTOLDI et al., 2004; BERQUÓ et al., 2004), da automedicação (ARRAIS et al., 1997; VILARINO et al., 1998; LOYOLA FILHO et al., 2002); das prescrições de medicamentos realizadas por médicos e dentistas para população ou para grupos específicos (CASTILHO et al., 1999).

Os estudos mais recentes utilizam o Sistema ATC e expressam os resultados em Dose Diária Definida, em gastos para a instituição e/ ou avaliam o impacto de intervenções educativas (PASSIANOTTO, et al., 1998; CROZARA, 2001; RIBEIRO, 2002; CASTRO et al., 2002).

Com a conscientização de que os estudos de utilização de medicamentos são imprescindíveis para a detecção, análise e solução dos problemas advindos da utilização inadequada dos medicamentos, reforça-se a tendência de que cresça o número desses estudos e das instituições que apóiem sua realização, dando-lhes condições de serem realizados com maior fidedignidade dos dados – como prescrição eletrônica, melhoria da qualidade dos prontuários, tanto em sua organização como na melhor descrição da evolução clínica (MELO, RIBEIRO; STORPIRTIS, 2006).

Nos Estados Unidos, a partir da década de 1990, surgiram empresas de gerenciamento de medicamentos – *Pharmacy Benefits Management* (PBM) – que se baseiam nos estudos de utilização e na farmacoeconomia para otimizar os gastos com medicamentos. No Brasil, estas empresas também estão sendo implantadas, prestando serviços, atualmente, para rede de drogarias visando ao melhor gerenciamento de estoques. Entretanto, há perspectivas de aplicação dos Estudos de Utilização de Medicamentos na gestão pública de recursos destinados à saúde, com ênfase no consumo de medicamentos (MELO et al., 2006).

2.1.1 O uso de medicamentos em pediatria

As crianças apresentam características farmacocinéticas e farmacodinâmicas que se modificam ao longo do seu desenvolvimento, tornando-as especialmente vulneráveis quanto à utilização de medicamentos (MEINERS et al., 2001; KIMLAND et al., 2007; SANTOS et al., 2008).

Desde o nascimento até a idade adulta se produzem várias modificações anatômicas, fisiológicas e bioquímicas que afetam os processos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos (MALGOR et al., 2000; RAHKMANINA et al., 2006). A idade é uma das principais variáveis que influenciarão na metabolização dos fármacos e nos subsequentes efeitos no organismo (NOVAK et al., 2007). Diante disso, as crianças não podem ser consideradas como adultos pequenos, pois reagem de forma diferente destes (MALGOR et al., 2000; DELL AERA et al., 2007).

Os medicamentos utilizados em adultos são exaustivamente estudados quanto à sua qualidade, segurança e eficácia, por imperativo legal (EMEA, 2002). Curiosamente, apesar de o atual sistema de investigação e regulação dos medicamentos ter sido inicialmente desenvolvido em resposta a “acidentes farmacológicos” verificados na população pediátrica, a maioria dos medicamentos utilizados em pediatria não foram estudados em crianças.

Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 50 a 75% dos medicamentos utilizados em pediatria não foram avaliados adequadamente no grupo etário em que são utilizados (ROBERTS et al., 2003).

A utilização na prática clínica de medicamentos que não são adequados para crianças leva a uma situação em que as crianças foram referidas, por alguns autores, como “órfãos terapêuticos” (SHIRKEY, 1968; KUHN, 1998).

Existem inúmeras referências que demonstram a elevada prevalência da utilização de medicamentos “não apropriados” para crianças, tanto em nível dos cuidados de saúde primários como a nível hospitalar (JONG et al., 2001; CONROY et al., 1999).

O termo “não apropriado” encerra os conceitos de “medicamento não aprovado” – não autorizado (sem uma Autorização de Introdução no Mercado- AIM) ou contraindicado em crianças, e o termo “não-padronizado” (*off label*) – medicamento prescrito de forma diferente da preconizada na informação que acompanha o medicamento (JONG et al., 2001; TURNER et al., 1997; Mc INTYRE et al., 2000; GRAVILOV et al., 2000).

A utilização de medicamentos não autorizados ou em regime de *off label* está associada a um risco aumentado de reações adversas, em relação aos medicamentos autorizados (TURNER et al., 1999; HOREN et al., 2002).

Considerando-se a questão da extrapolação da dose adulta para a idade pediátrica, é fundamental considerar a enorme variação de peso em crianças, desde o nascimento até os 18 anos, bem como as diferentes proporções relativas dos vários compartimentos e diferenças no desenvolvimento dos sistemas de metabolização e excreção de medicamentos (CHRISTENSEN et al., 1999).

A prática clínica pediátrica (particularmente perante situações críticas) envolve decisões baseadas na experiência acumulada acerca de doses, segurança e eficácia. Os médicos são confrontados com o dilema de prescreverem para crianças, sem informação suficiente para lhes dar segurança, ou deixar seus doentes sem terapêutica potencialmente eficaz e, por vezes, imprescindível (DUARTE et al., 2008).

Nos EUA, o processo de desenvolvimento de medicamentos pediátricos é dirigido pela combinação da *Pediatric Rule* (Regra Pediátrica) e da *Pediatric Exclusivity Provision* (Exclusividade Pediátrica). A *Pediatric Rule* orienta a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento de medicamentos passíveis de serem utilizados em crianças, a estudá-los na população pediátrica relevante, de modo a tornar acessível informação suficiente e assim permitir uma indicação pediátrica. O FDA pode solicitar a realização de uma avaliação pediátrica nas áreas que considerar relevantes e necessárias: indicação terapêutica, dosagem, regime posológico ou via de administração, em todas as subpopulações pediátricas. Caso seja considerado necessário, pode ser obrigatório o desenvolvimento de uma formulação, adaptada à população pediátrica alvo. É possível extrapolar para crianças os resultados relativos à eficácia de medicamentos investigados em adultos, desde que o curso da doença a ser tratada e os efeitos do medicamento sejam suficientemente semelhantes em adultos e crianças. (*Department of Health and Human Services*, 1994).

O mesmo não se aplica à avaliação da segurança nos medicamentos para crianças. A segurança de um medicamento em crianças geralmente não pode ser extrapolada a partir de dados obtidos em adultos, porque os medicamentos poderão ser mais ou menos tóxicos nesta população. Além disso, a informação precisa das doses nos diferentes grupos etários é de extrema importância, devido ao risco de utilização de doses não adequadas (subterapêuticas ou tóxicas). Os medicamentos são aprovados em pediatria com base em ensaios clínicos efetuados em crianças usufruindo de benefícios no período de exclusividade

de mercado da substância ativa. A *Pediatric Exclusivity Provision* é uma lei segundo a qual a indústria farmacêutica que voluntariamente investigue os seus medicamentos em crianças, obterá uma proteção de patente adicional de seis meses em relação à exclusividade de mercado (FDA *Modernization Act*, 1997).

Este programa de Exclusividade Pediátrica foi estendido aos medicamentos não protegidos por patente e em que não existe interesse da indústria farmacêutica em realizar ensaios em pediatria, com a publicação de legislação *Best Pharmaceuticals for Children Act* (BPCA). Esta legislação tem permitido um aumento dos ensaios clínicos em crianças, de forma a chegar a informações válidas que sustentem as indicações terapêuticas em crianças, combatendo assim o seu uso *off label*. (*Best Pharmaceuticals for Children Act*, 2007).

O programa de exclusividade pediátrica tem tido repercussões positivas no aumento de ensaios clínicos em crianças. No entanto, a publicação dos resultados decorrentes destes estudos é limitada, conforme se prova pelas conclusões de um estudo de coorte (BENJAMIN et al., 2006): menos de metade dos estudos pediátricos submetidos ao FDA (entre 1998 e 2004) para obtenção de “Exclusividade Pediátrica” foram publicados em revistas científicas biomédicas com arbitragem ou revisão pelos pares.

Mais recentemente a eficácia destas estratégias regulamentares na estimulação da investigação em pediatria foi avaliada por uma equipe de investigadores coordenada por Isabel Boots, tendo sido analisados todos os medicamentos com Exclusividade Pediátrica, entre 1998 e 2006 (135 substâncias ativas). Os autores concluíram que a distribuição dos medicamentos com exclusividade pediátrica por áreas terapêuticas mimetiza fielmente a distribuição dos medicamentos no mercado de medicamentos para adultos, e não- conforme seria esperado- o padrão de necessidades reais de medicamentos pediátricos. De acordo com estes resultados, preconizam que a investigação pediátrica seja reorientada para as necessidades das crianças e não determinada por condicionalismos económicos ou pressões de mercado (BOOTS et al., 2007).

As iniciativas europeias para melhorar a situação insatisfatória dos medicamentos para crianças foram iniciadas há quase uma década, no que pode ser considerada a “Iniciativa Pediátrica Europeia” (EMEA, 2007).

Em novembro de 2001, o Comitê Farmacêutico da Comissão Europeia discutiu a problemática dos medicamentos pediátricos, levando à criação do documento de consulta *Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products*, publicado pela Comissão Europeia em fevereiro de 2002 (*Reflection paper on Better Medicines for Children*, 2002).

Em 2001, foi criado na EMEA o *Paediatric Expert Group* (PEG), grupo de trabalho com o objetivo de emitir opiniões científicas acerca de medicamentos para utilização em pediatria, na tentativa de melhorar a situação existente relativa à utilização racional de medicamentos nesta população (EMEA, 2004).

Em 2006 foi aprovado o “Regulamento Europeu de Medicamentos para Uso Pediátrico” (REMUP). O objetivo desta legislação é melhorar a saúde das crianças na Europa, através da garantia 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 (Regulamento do Parlamento Europeu, 2006).

Um dos incentivos mais promissores deste Regulamento é a criação de um novo tipo de autorização, *The Paediatric Use Marketing Authorisation* (PUMA), associada a um período de dez anos de proteção de dados e comercialização. Esta autorização destina-se especificamente a produtos já comercializados e sem proteção de patente ou de certificado complementar de proteção. Desta forma, a investigação clínica em pediatria deverá deixar de ser uma área adicional, realizada nas fases finais do desenvolvimento do medicamento, para se transformar numa parte integrada do desenvolvimento de medicamentos (Regulamento do Parlamento Europeu, 2006).

No final de 2009, 564 ensaios clínicos em crianças idealizados pelas companhias farmacêuticas foram submetidos ao Comitê Pediátrico da EMEA; 294 foram aprovados e referem-se às diferentes áreas terapêuticas. É necessário que os ensaios apresentem benefícios terapêuticos significativos à população pediátrica para que sejam aprovados. Para evitar a repetição desnecessária destes estudos em crianças, existe um acordo de cooperação mútua entre o FDA e a EMEA, que se comunicam através de teleconferências mensais (ROCCHI et al., 2010).

2.1.2 Uso de antimicrobianos em pediatria

Apesar dos progressos nos conhecimentos sobre a etiologia e a fisiopatologia das doenças e do surgimento de novos medicamentos e vacinas, as infecções respiratórias agudas persistem como a mais importante causa de morbidade e mortalidade em crianças menores de cinco anos (BRICKS et al., 1997; GADOMSKI, 1993).

O uso abusivo de antimicrobianos para o tratamento de infecções respiratórias agudas de etiologia viral é bastante comum, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento. Isto se deve a uma multiplicidade de fatores, dentre os quais merecem destaque os seguintes: as dificuldades para diferenciar clinicamente infecções de etiologia viral das bacterianas, a falsa crença de que o uso profilático de antimicrobianos poderia evitar a ocorrência de complicações, a pressão dos familiares pela prescrição de antimicrobianos, a falta de controle na venda desses fármacos, o desconhecimento sobre os possíveis eventos adversos associados ao uso inadequado de antimicrobianos, incluindo o impacto sobre o aumento da resistência bacteriana (BRICKS et al., 1997; GADOMSKI, 1993; DOWELL et al., 1998).

Em um estudo realizado na cidade de São Paulo, verificou-se que 68% dos antimicrobianos prescritos para crianças menores de sete anos com infecções respiratórias agudas eram inadequados; a maioria foi indicada para o tratamento do resfriado comum (associado ou não a episódios de sibilância). Nos casos de otites e amidalites, os maiores problemas encontrados foram o uso de antimicrobianos de amplo espectro e/ou alto custo, tempo curto de tratamento, erros no intervalo entre as doses ou prescrição de antimicrobianos ineficazes para a erradicação do estreptococo da faringe (BRICKS et al., 1997).

A prescrição de antimicrobianos para crianças com infecções virais como tentativa de impedir possíveis complicações bacterianas é ineficaz e, além disso, o uso excessivo de antimicrobianos e os tratamentos inadequados acarretam uma série de problemas para a criança e para a comunidade. As reações adversas aos antimicrobianos não são raras e, em alguns casos, podem ser bastante graves; o uso abusivo de antimicrobianos interfere com o diagnóstico de doenças bacterianas potencialmente graves, impedindo o crescimento dos agentes em culturas, aumenta o custo dos tratamentos médicos e favorece o crescimento e a disseminação de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos (BRICKS et al., 1999; DOWELL et al., 1998).

O uso de antimicrobianos (apropriado ou não) contribuiu para o surgimento e a disseminação da resistência bacteriana e o uso recente de antimicrobianos é,

comprovadamente, um fator de risco para infecção invasiva por pneumococos resistentes a múltiplos antimicrobianos. Assim, é fundamental que médicos e leigos evitem o uso desnecessário desses fármacos (BRICKS et al., 1999).

2.1.2.1 Tratamento da Otite Média Aguda (OMA)

A otite média aguda (OMA) é um dos principais motivos para o uso de antibióticos em crianças, porém existem inúmeras controvérsias sobre sua necessidade para tratar todos os casos de otite, seleção do agente antimicrobiano mais apropriado e tempo de tratamento necessário para erradicar os principais agentes (*S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catharralis*). A primeira dificuldade na decisão de tratar ou não a OMA é estabelecer o diagnóstico correto de OMA que, muitas vezes, é confundida com a otite média com efusão (OME). A OMA é definida como a presença de líquido no ouvido médio, em associação com sinais e sintomas de doença aguda local ou sistêmica (febre, otalgia, otorreia), enquanto a OME é definida como a presença de líquido no ouvido médio na ausência de sinais e sintomas de infecção aguda. É importante diferenciar esses diagnósticos, tendo em vista que a OMA deve ser tratada com antimicrobianos e a OME não, pois tem resolução espontânea, na maioria dos casos (BRICKS, 2003).

Diversos antimicrobianos têm sido recomendados para o tratamento da OMA. Atualmente, a amoxicilina é considerada como primeira opção terapêutica para OMA, devido a seu baixo custo, espectro de ação, boa penetração na orelha média, facilidade de administração e baixa taxa de eventos adversos. Devem-se reservar os antimicrobianos de mais amplo espectro para casos de falha terapêutica ou situações de alto risco. As crianças menores de dois anos de idade apresentam maior risco de falha terapêutica e, por esse motivo, preconiza-se que devam ser tratadas por 10 dias; maiores de dois anos, com OMA não complicada, podem ser tratados de cinco a sete dias (DOWELL et al., 1998).

A despeito do tratamento, cerca de 10% das crianças podem apresentar efusão em ouvido médio que persiste por até três meses; os antimicrobianos não devem ser indicados para crianças com OME, pois 80 a 90% das efusões desaparecem espontaneamente sem tratamento. Se a efusão persistir por mais de três meses, pode-se considerar o uso de antimicrobianos (SCHRAG et al., 2001).

O uso profilático de antimicrobianos deve ser reservado para o controle de OMA recorrente, que afeta 15 a 30% das crianças e é definida como ≥ 3 episódios (bem documentados) de OMA em 6 meses, ou ≥ 4 episódios em 12 meses (DOWELL et al., 1998).

Em uma revisão sistemática da Cochrane em que foram selecionados 10 ensaios clínicos controlados e randomizados (2928 crianças) provenientes da Holanda, Estados Unidos e Austrália, comparando-se: 1) o tratamento com antimicrobianos ou com placebo e 2) se o tratamento foi iniciado imediatamente ou houve observação clínica por 3 a 7 dias. Concluiu-se que a otalgia só melhora após 2 a 7 dias de utilização de antimicrobianos; não houve diferenças significativas entre ensaios em que o tratamento foi iniciado imediatamente após o diagnóstico ou após 3 a 7 dias de observação; o único caso de mastoidite ocorreu em um paciente tratado com antimicrobiano. Vômitos, diarreia e rash cutâneo foram mais frequentes nos pacientes que receberam antimicrobianos. Os pacientes em que se recomenda o tratamento com antimicrobianos são os menores de 2 anos, com OMA bilateral e/ou otorreia (SANDERS et al., 2011).

2.1.2.2 Tratamento das Faringites Agudas

A maioria das faringites agudas tem etiologia viral; o uso de antimicrobianos deve ser reservado para os casos em que a infecção é causada por bactérias, como o estreptococo do grupo A (EBHGA). A principal dificuldade em diferenciar as faringites virais daquelas de etiologia bacteriana está relacionada à baixa sensibilidade dos critérios clínicos para o diagnóstico etiológico. Os dados clínicos mais sugestivos de etiologia bacteriana são início agudo, mal-estar, dor abdominal, vômitos, presença de exsudato, adenopatia dolorosa, petéquias e edema no palato. São sugestivos de etiologia viral: rinorreia, tosse, rouquidão, conjuntivite e diarreia. Como os sinais e sintomas de faringite estreptocócica são pouco específicos, preferencialmente, deve-se isolar o EBHGA da orofaringe (BRICKS, 2003).

Na suspeita de infecção por EBHGA, a cultura de orofaringe é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico e, sempre que possível, deveria ser colhida para evitar o uso desnecessário de antibióticos. Os testes de detecção rápida para antígenos estreptocócicos são uma boa alternativa para a cultura, pois são de mais fácil realização, no próprio consultório, e apresentam excelente especificidade (>90%) para o diagnóstico de infecção pelo EBH do grupo A (SCHWARTZ et al., 1998).

Um dos principais motivos para o uso excessivo de antimicrobianos para tratar amidalite é o temor das complicações supurativas e não supurativas (febre reumática e glomerulonefrite), associadas às infecções pelo EBHGA, porém o uso de antimicrobianos é capaz de impedir as complicações tardias até 9 dias após o início do quadro. Para evitar o uso desnecessário de antimicrobianos, se não for possível realizar os testes laboratoriais,

recomenda-se reavaliar a criança com febre e dor de garganta após 24 a 48 horas, lembrando que a amidalite estreptocócica é rara em lactentes (BRICKS et al., 1999; DEL MAR et al., 1997).

A penicilina (penicilina benzatina, penicilina oral ou amoxicilina) permanece como fármaco de escolha para o tratamento da faringite por estreptococos do grupo A. A azitromicina e as cefalosporinas têm custo mais elevado e estas últimas, por seu mais amplo espectro, exercem maior pressão seletiva sobre as bactérias, gerando maiores índices de resistência bacteriana. Em casos de alergia à penicilina, pode-se utilizar a eritromicina ou azitromicina, entretanto, quando se optar pelo uso de azitromicina, recomenda-se administrar esse antimicrobiano pelo tempo mínimo de cinco dias (BRICKS et al., 1999; SCHWARTZ et al., 1998).

Em uma revisão sistemática de 25 estudos realizada pela Cochrane, em 11.452 pacientes com faringite aguda que foram tratados com antimicrobianos houve benefícios na prevenção das complicações não-supurativas (glomerulonefrite aguda e febre reumática) e das supurativas (sinusites e otites médias agudas, em metade e ¼ dos casos, respectivamente). A utilização dos antimicrobianos reduziu a duração dos sintomas (dor e febre) em dezesseis horas no total (SPINKS et al., 2011).

2.1.2.3 Tratamento das Rinossinusites

As rinossinusites de origem viral são 20 a 200 vezes mais frequentes do que as de etiologia bacteriana. Estima-se que a superinfecção bacteriana ocorra em 0,5% a 5% das infecções respiratórias agudas de etiologia viral, e que a maioria dos quadros evolua para cura espontânea (O'BRIEN et al., 1998).

Portanto, antes de indicar antimicrobianos para crianças com quadro clínico compatível com rinossinusite, deve-se considerar a história natural das IRAs, que evoluem com dor de garganta e coriza por três a seis dias, e os sintomas gerais (febre, mal-estar e mialgia) por seis a oito dias. Até 25% das crianças com infecção respiratória aguda apresentam tosse e secreção nasal por até 14 dias (BRICKS et al., 1999; O'BRIEN et al., 1998; ROSENSTEIN et al., 1998).

A indicação de antimicrobianos parece beneficiar poucas crianças com rinossinusite; a revisão dos resultados de seis estudos incluindo 562 crianças que receberam antimicrobiano por 10 dias ou placebo revelou que apenas uma em cada oito crianças tratadas com antimicrobianos apresentou melhora significativa dos sintomas (MORRIS et al., 2002).

Portanto, recomenda-se a prescrição de antimicrobianos apenas nos casos em que a criança persiste com tosse e secreção nasal ou retrofaríngea por 10 a 14 dias após o início da IRA (BRICKS et al., 1999; O'BRIEN et al., 1998; ROSENSTEIN et al., 1998).

Apesar do surgimento de bactérias produtoras de beta-lactamase, a amoxicilina persiste como droga de escolha para o tratamento da sinusite, devendo-se manter o tratamento por 10 a 14 dias em casos de rinosinusopatia não complicada em crianças previamente saudáveis (BRICKS et al., 1999).

A recomendação para terapia inicial em crianças com doença leve, que fizeram uso de antimicrobianos nas últimas 4 ou 6 semanas, ou em crianças com doença moderada - grave, inclui altas doses de amoxicilina - inibidores de beta-lactamase e cefalosporinas de segunda geração (axetil – cefuroxima, cefprozil e cefaclor). Trimetoprima-sulfametoxazol, azitromicina ou claritromicina são recomendados se o paciente apresenta histórico de reação alérgica aos beta – lactâmicos (MELLO JR., 2008).

Crianças com quadro de tosse e secreção nasal com duração inferior a 10 dias raramente requerem antimicrobianos, pois na maioria das vezes o quadro é de etiologia viral e/ou alérgica, e o uso de antimicrobianos não previne as complicações. Se a criança apresentar tosse por mais de 10 a 14 dias, deve-se suspeitar de sinusite bacteriana, coqueluche ou infecção por *Mycoplasma pneumoniae* e, nestas condições, recomenda-se o uso de antimicrobianos. Se a tosse durar mais de um mês, antes de indicar antimicrobianos, recomenda-se investigar outras patologias, como pneumonia, aspiração de corpo estranho, fibrose cística e tuberculose (BRICKS et al., 1999).

2.1.2.4 Tratamento das Pneumonias Adquiridas na Comunidade (PAC)

A estimativa mundial de incidência de pneumonia adquirida na comunidade nos países em desenvolvimento, entre crianças menores de 5 anos de idade, é de cerca de 151,8 milhões de casos/ ano, dos quais de 11 a 20 milhões necessitam de internação hospitalar (RUDAN et al., 2004).

Nos países em desenvolvimento, as pneumonias são mais graves e mais freqüentes do que nos países desenvolvidos e apresentam maiores taxas de incidência e mortalidade, sendo responsáveis por 1/5 das mortes em crianças menores de 5 anos de idade (BRYCE et al., 2005).

O Brasil, segundo o Boletim da Organização Mundial da Saúde de 2008, está entre os 15 países de maior incidência de pneumonia, com 1,8 milhões de casos/ ano (RUDAN et al., 2008).

Em um estudo realizado na cidade de Sorocaba (SP), houve prevalência das infecções com comprometimento pulmonar em 34,2% dos pacientes na faixa etária 0 a 10 anos. Em relação aos antimicrobianos prescritos para o tratamento destas infecções, houve predominância das penicilinas em 60,2% dos casos e das cefalosporinas, em 21,4%; outros menos utilizados foram as sulfas e os macrolídeos em 7,1% e as quinolonas, em 4,1% (FIOL et al., 2010).

Em revisão do tratamento das crianças e adolescentes com pneumonia comunitária no Brasil, elaborada pela Sociedade Brasileira de Pediatria, concluiu-se que as crianças com idade maior ou igual a 2 meses podem ser tratadas com amoxicilina ou penicilina procaína quando o tratamento for ambulatorial, isto é , sem sinais de maior gravidade como tiragem subcostal, convulsões, sonolência, estridor em repouso, desnutrição grave, sinais de hipoxemia, doença de base debilitante, complicações como derrame pleural, pneumatocele, abscesso pulmonar; problemas sociais ou falha terapêutica ambulatorial. Quando o tratamento for hospitalar, deve-se utilizar penicilina cristalina ou ampicilina para os casos graves, oxacilina associada a cloranfenicol ou a ceftriaxona sódica para os casos muito graves e ampicilina associada a aminoglicosídeo ou a cefalosporina de 3ª geração para os bebês de menos de 2 meses. Sempre que houver a suspeita de a etiologia ser *C. tracomatis*, *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae* e *B. pertussis* deve-se utilizar um macrolídeo, preferencialmente a eritromicina (NASCIMENTO-CARVALHO et al., 2004).

2.2 Reação adversa aos medicamentos

Os conceitos de reações adversas aos medicamentos (RAM) são tão antigos quanto a Medicina. Desde Hipócrates (460-370 a. C.) já se dizia que um medicamento tanto podia curar como causar dano à saúde. Galeno (131-201 d. C.) fez advertências quanto aos possíveis efeitos tóxicos dos medicamentos (ROZENFELD; RANGEL, 1988; DAVIES; FERNER; GLANVILLE, 1998).

Na década de sessenta, considerava-se como reação adversa ou efeito indesejável como sendo a piora do estado clínico ou biológico de um indivíduo, que o médico atribuía à tomada de um medicamento em doses habitualmente utilizadas e que demandava uma terapêutica, a diminuição da dose ou ainda a suspensão do medicamento, senão geraria um risco incomum no caso de tratamento posterior com o mesmo medicamento (DANGOMAU; EVREUX; JOUGLARD, 1978).

Posteriormente, a OMS definiu reação adversa como aquela que é nociva, involuntária e que ocorre nas doses normalmente usadas em seres humanos para a profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou modificação de função fisiológica (WHO, 1972). A maioria delas é leve e não requer o uso de antídotos; um número menor é de gravidade moderada, podendo causar ou prolongar a internação hospitalar ou demandar o uso de antídotos; num número ainda menor, a reação é grave, pois ameaça a vida ou leva à morte (ROZENFELD, 1998).

Essa definição da OMS inclui doses prescritas na prática clínica e exclui superdosagem (acidental ou intencional). Ela é suficientemente ampla para que sejam incluídos sinais e sintomas ocasionados pela exposição aos medicamentos e originados por diferentes mecanismos. Alguns autores se aprofundaram em diferentes estudos, com intuito de especificar, precisar e diferenciar, por exemplo, termos como “efeitos colaterais”, “efeitos secundários” e “reação de hipersensibilidade”. Habitualmente, estes termos são utilizados como sinônimos.

Efeito colateral é um efeito indesejável devido à ação farmacológica principal do medicamento (por exemplo: os anti-histamínicos utilizados em processos alérgicos causam sonolência). Já o efeito secundário é um efeito indesejável não devido à ação farmacológica principal do medicamento (por exemplo, os antimicrobianos causando alteração da flora bacteriana intestinal, frequentemente causam diarreia) (LAPORTE; CAPELLÀ, 1993; WHO, 1972; SCHENKEL, 1996).

Na reação de hipersensibilidade, a reação alérgica não depende da dose administrada, mas depende de sensibilização prévia do indivíduo por exposição anterior ao medicamento.

Essas reações não são explicadas pelas propriedades farmacológicas do medicamento e estão relacionadas com as defesas imunológicas dos indivíduos. As reações alérgicas são de diversos tipos, algumas de extrema gravidade. De modo geral são imprevisíveis, ocorrendo com baixa frequência na população. Alguns medicamentos, como as penicilinas e as sulfonamidas, apresentam elevada incidência de reações alérgicas (LAPORTE; CAPELLÀ, 1993; WHO, 1972; SCHENKEL, 1996).

2.2.1.2 Classificação das reações adversas

As reações adversas aos medicamentos podem ser classificadas com base em diferentes critérios; a classificação mais aceita atualmente foi proposta por Rawlins e Thompson (DAVIES, 1987), que as agrupa em reações do tipo A ou previsíveis e reações do tipo B ou imprevisíveis.

As reações do tipo A são farmacologicamente possíveis de prever, são dose-dependentes, têm alta incidência e morbidade, baixa mortalidade e podem ser tratadas ajustando-se a dose. As reações do tipo B não são farmacologicamente previsíveis, não são dose-dependentes, têm incidência e morbidade baixas, alta mortalidade e devem ser tratadas com suspensão do fármaco. As reações adversas do tipo A (aumentada) ocorrem por causas farmacêuticas; farmacocinéticas, ligadas ao modo anormal pelo qual o organismo de alguns indivíduos “conduzem” os fármacos; farmacodinâmicas, determinadas por fatores genéticos ou doenças que alteram a sensibilidade dos órgãos-alvo. A bradicardia com os β - bloqueadores adrenérgicos, a hemorragia com os anticoagulantes ou a sonolência com os benzodiazepínicos são exemplos deste tipo de reação (ROZENFELD, 1998).

As reações adversas do tipo B (bizaras) caracterizam-se por alguma diferença qualitativa no fármaco, no paciente ou em ambos. As reações do tipo B por causas farmacêuticas ocorrem por: decomposição de constituintes ativos; efeito de aditivos, solubilizantes, estabilizantes, corantes e excipientes; efeitos de produtos secundários aos constituintes ativos, provenientes do processo de fabricação. A tetraciclina, quando armazenada em temperaturas elevadas, degrada-se, transformando-se numa massa viscosa marrom ; produz uma síndrome do tipo Fanconi com aminoacidúria, glicosúria, acetonúria, albuminúria, piúria, elevação do aminonitrogênio plasmático e fotossensibilidade. O propilenoglicol, usado como solvente em fármacos injetáveis, pode ser parcialmente responsabilizado pela hipotensão que se segue com a injeção intravenosa de fenitoína. As reações por causas farmacocinéticas, isto é, anormalidades

na absorção, na distribuição ou na eliminação são escassas, pois a absorção e a distribuição são predominantemente processos passivos e anormalidades na eliminação podem surgir quando o metabolismo de um fármaco origina um metabólito novo e raro. Nas causas farmacodinâmicas, fatores como peso, idade, sexo, via e tempo de administração influenciam a resposta dos órgãos-alvo a um dado fármaco, produzindo diferenças quantitativas nas respostas. A presença de doença pode resultar em diferenças qualitativas ou quantitativas, sendo que as primeiras podem ser genéticas, imunológicas, neoplásicas ou teratogênicas. Entre as causas genéticas, uma das mais conhecidas é a deficiência de glicose -6-fosfato desidrogenase, que resulta em hemólise e envolve um grande número de fármacos, tais como, as aminoquinolonas, as sulfonamidas e as sulfonas, os nitrofuranos, os analgésicos (incluindo a aspirina) (ROZENFELD, 1998).

Entre as causas imunológicas estão: as anemias hemolíticas induzidas por penicilina; a anemia hemolítica auto-imune induzida por metildopa; a púrpura trombocitopênica induzida por quinidina; a granulocitopenia induzida por sulfonamida e o lúpus eritematoso sistêmico induzido por procainamida ou hidralazina (GOODMAN & GILMAN'S, 1996). No que se refere às reações neoplásicas e teratogênicas, é preciso considerar que uma resposta qualitativamente anormal a um fármaco pode ocorrer pela presença de tecido potencialmente neoplásico ou teratológico no organismo (DAVIES, 1987).

Os algoritmos ou tabelas de tomada de decisão foram desenvolvidos no intuito de auxiliar no estabelecimento da relação causa-efeito entre a administração de um fármaco e o surgimento de um evento clínico adverso. Permitem estabelecer dados de incidência mais acurados, facilitam as atividades epidemiológicas e de monitoramento e a tomada de decisão. Entre os mais utilizados estão os de Naranjo et al. (1981), de Karch & Lasagna (1977), de Jones (1982) e de Kramer et al. (1979) (CAMARGO, 2005).

Segundo o Programa de Monitorização Internacional, as suspeitas de reações adversas são analisadas e classificadas quanto à causalidade e à gravidade, utilizando o método da Organização Mundial da Saúde (OMS) (WHO, 2000). De acordo com a OMS, quanto à causalidade, deve ser feita uma análise para estabelecer uma relação causal entre o medicamento suspeito e a reação ocorrida no indivíduo. Para isso, a força de associação causal, consistência das informações, aspectos de temporalidade, especificidade, plausibilidade, coerência e evidência experimental são critérios fundamentais para a análise das reações. Em relação à gravidade, as reações são avaliadas de acordo com o risco e dano que podem acarretar ao indivíduo (WHO, 2002).

Alguns fatores que favorecem a ocorrência de reações adversas podem estar relacionados às propriedades do próprio fármaco ou às características do paciente, tais como

gênero, idade, algumas enfermidades associadas e a polifarmácia. O fator idade torna os indivíduos acima de 60 anos e os de menos de 13 anos mais suscetíveis à ocorrência de RAM (HEINECK et al., 2004).

No Brasil, um estudo retrospectivo de 96 prontuários médicos demonstrou frequência de 32,1% de alterações referentes à terapêutica farmacológica, do total de complicações iatrogênicas, em pacientes idosos hospitalizados (CARVALHO-FILHO, et al., 1998). Pode-se atribuir essa vulnerabilidade dos indivíduos idosos às deficiências orgânicas acumuladas com o passar do tempo, podendo resultar em alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas (KATZUNG, 2005).

Em relação ao gênero, as mulheres são mais suscetíveis ao aparecimento de RAM, independentemente de interações medicamentosas, polifarmácia e idade, sendo a probabilidade de sua ocorrência duas vezes maior do que nos homens (WIFFEN et al., 2002). A predominância de RAM nas mulheres pode estar associada ao uso de alguns medicamentos, como anticoncepcionais orais por vários anos, fenilbutazona, cloranfenicol e bloqueadores neuromusculares. As variações relacionadas à raça e às características genéticas, como os padrões de metabolização enzimática, receptores e transportadores celulares de compostos químicos, estariam associadas à capacidade de resposta individual de eficácia e de toxicidade a determinados fármacos. Um exemplo é o fenômeno do polimorfismo genético que produz fenótipos de “metabolizadores lentos” ou “rápidos” para numerosos medicamentos como a isoniazida, a hidralazina e a dapsona. Neste caso específico a acetilação lenta é associada a um maior risco de reações adversas (HEINECK et al., 2004).

Os indivíduos que apresentam doenças e condições clínicas associadas, como alterações nas funções hepáticas e renais, também estão mais sujeitos a RAM. O fígado e os rins são responsáveis pela metabolização e excreção dos medicamentos, respectivamente. Pode somar-se a isto a hepatotoxicidade e/ ou nefrotoxicidade dos próprios medicamentos. Os rins são menos afetados pelos efeitos tóxicos, já que alguns metabólitos são excretados de forma inativa (BISSON, 2003).

As alterações na conduta terapêutica, como número de fármacos prescritos e consumidos (polifarmácia), faz aumentar a ocorrência de reações adversas de aproximadamente 10% quando o paciente está tomando apenas um fármaco, para quase 100% quando são utilizados dez medicamentos (KATZUNG, 2005).

Alguns grupos farmacológicos são sabidamente responsáveis pela ocorrência de reações adversas. É conhecida a relação entre as arritmias cardíacas e o uso dos digitálicos,

hipoglicemia em pacientes recebendo insulina e as hemorragias em pacientes utilizando anticoagulantes (BISSON, 2003).

Devido à grande repercussão pública da tragédia da talidomida, surgiu na Europa uma legislação para garantir a segurança dos medicamentos (STRÖM, 2000). O termo “farmacovigilância” pode ser definido como a ciência relativa a detecção, avaliação, compreensão e prevenção dos efeitos adversos ou de quaisquer problemas relacionados a medicamentos, educando os profissionais de saúde para uma avaliação de equilíbrio entre o benefício e o risco dos fármacos comercializados (WHO, 2002).

O método mais empregado para a coleta de dados sobre a ocorrência de reações adversas em Farmacovigilância é a notificação espontânea, quando profissionais de saúde comunicam às autoridades sanitárias as suspeitas que levantam de que eventos clínicos apresentados pelos pacientes sejam decorrentes do uso de medicamentos. Alternativamente, pode-se ativamente buscar as informações em determinadas populações, como, por exemplo, população hospitalizada, ao invés de aguardar que sejam feitas as notificações espontâneas. Estes dois métodos servem para sinalizar problemas que poderão posteriormente ser abordados por métodos epidemiológicos apropriados, como estudos epidemiológicos observacionais (estudos de coorte, de casos controles e transversais), ou mesmo estudos experimentais (ensaios clínicos). Em muitos países podem-se obter dados automatizados com informações sobre os fármacos e as doenças (EDLAVITCH, 1988).

Frequentemente as reações adversas a medicamentos são descobertas somente após o medicamento ter entrado na fase de comercialização. Neste contexto, o papel do sistema internacional de monitorização de medicamentos é muito importante. Notificações espontâneas, chamadas de *sinais*, surgem em diferentes países, relatando reações até então desconhecidas ou pouco documentadas. É a chamada fase de *geração do sinal*. Quando esses relatos iniciais são divulgados, a atenção de outros notificadores é despertada, e há uma tendência a aumentar o número de relatos, ocorrendo o que se chama *fortalecimento do sinal*. Neste momento, estudos laboratoriais e clínicos podem ser iniciados para esclarecer o mecanismo da reação, e estudos epidemiológicos podem descrever populações sob risco da reação. A essa altura podem ser necessárias medidas regulatórias como modificação da bula do medicamento, recomendação das autoridades sanitárias sobre restrição de uso e até mesmo cancelamento do registro do produto. O número de relatos necessários para gerar um sinal depende da gravidade do evento (MEYBOOM et al., 1997).

O Conselho para Organização Internacional das Ciências Médicas (CIOMS) em parceria com a United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO),

com o patrocínio da WHO, a partir de 1986 tornou obrigatória a notificação de reações adversas a medicamentos por parte das indústrias farmacêuticas (CIOMS, 1998).

A OMS coordena o sistema de quantificação e detecção de reações adversas que foi estabelecido em 1968, utilizando-se inicialmente de um projeto-piloto implantado em 10 países que dispunham de um sistema nacional de notificação de reações adversas. Os países que participaram do projeto-piloto foram: Áustria, Canadá, Dinamarca, Alemanha, Irlanda, Holanda, Nova Zelândia, Suécia, Reino Unido e EUA (OMS, 2004; UMC, 2005).

O programa da OMS é coordenado pelo Centro Colaborador *the Uppsala Monitoring Centre* em Uppsala, Suécia, com a supervisão de um comitê internacional. São 86 países que participam do programa da OMS, destes 75 são membros oficiais e 11 são considerados membros associados. Os últimos países a entrarem no programa foram Nigéria e Malta, no ano de 2004 (OMS, 2004; UMC, 2005). O Brasil foi inserido nesse programa no ano de 2001, como o 62º membro oficial (OPAS, 2002; PETRAMALE, 2002). Outra função deste centro colaborador é receber notificações de todos os países que mantêm a Vigibase, uma base de dados mundial sobre reações adversas aos medicamentos que atualmente, contém mais de três milhões de notificações (OMS, 2004; UMC, 2005).

Desde o começo do Programa Internacional, em 1968, muito já foi realizado. Muitos países desenvolveram centros de notificação, grupos interessados, faculdades de medicina e departamentos de farmacologia locais dedicados à questão, centros de informação sobre medicamentos, centros de informações toxicológicas e outras organizações não-governamentais. A idéia de que centros de farmacovigilância eram um luxo restrito ao mundo desenvolvido foi substituída pela consciência de que um sistema confiável de farmacovigilância é necessário à saúde pública para promover o uso racional e seguro de medicamentos e a um custo efetivo em todos os países. Onde não existe nenhuma infra-estrutura regulatória estabelecida, um sistema de monitorização de medicamentos é uma forma efetiva e custo-eficiente de identificar e minimizar os danos aos pacientes e evitar tragédias em potencial (OMS, 2005).

2. 3 Farmacovigilância no Brasil

Os primeiros esforços no sentido de abordar as questões relacionadas a reações adversas ocorreram na década de setenta. Foram editadas algumas legislações, que podem ser consideradas tentativas infrutíferas de desenvolvimento da Farmacovigilância (OPAS, 2002). Todavia, um importante referencial foi a Política Nacional de Medicamentos aprovada em 1998 (OPAS, 2002). Esta tem como propósito “garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade

dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais” (Brasil, 2001 *apud* OPAS, 2002).

Durante as décadas de 80 e 90, a consciência sobre farmacovigilância começou a ser formada nas escolas de saúde, grupos de defesa do consumidor, centros de informação sobre medicamentos e associações de saúde do profissional (DIAS, 2002).

Em abril de 1995, ocorreu em Buenos Aires (Argentina) a I reunião para a Elaboração de Estratégias para a Implantação de Sistemas de Farmacovigilância na América Latina, organizada pela ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica – Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación*) com o apoio da Organização Mundial da Saúde e da Organização Panamericana da Saúde, da qual participaram representantes de toda América Latina. Em decorrência dessa reunião foi nomeada uma comissão de técnicos com a finalidade de propor um Sistema Nacional de Farmacovigilância, com um centro coordenador ligado a então Secretaria de Vigilância Sanitária – Ministério da Saúde e centros regionais.

Nessa comissão foi decidida a realização de uma fase piloto de implantação do Sistema de Notificação Voluntária de Reações Adversas a Medicamentos, que, a partir de 1997, deveria estar aberto a participação de todos os profissionais da área da saúde que exercem suas atividades em diferentes níveis do sistema assistencial, bem como na iniciativa privada (ARRAIS, 1996). O projeto não foi adiante e durante a década de 90, ocorreram iniciativas pioneiras em alguns estados como Ceará, Paraná, São Paulo, Mato Grosso do Sul entre outros (OPAS, 2002). Destaca-se o Sistema Estadual de Farmacovigilância do Ceará, criado em novembro de 1996, a partir de um convênio realizado entre a Universidade Federal do Ceará (UFC) e a Secretaria de Estado da Saúde (SESA), tendo como órgão executor o GPUIM (Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos) (COELHO et al., 1996; SOUZA et al., 1997).

Em 1999, foi criada a ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária (OPAS, 2002; DIAS, 2002) e com ela, o Sistema Nacional de Farmacovigilância gerenciado pela Unidade de Farmacovigilância (UFARM), unidade esta integrante da nova Gerência Geral de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde Pós-Comercialização (DIAS, 2005).

Em maio de 2001, foi instituído o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), através da Portaria Ministerial MS nº 696, de 7/5/2001. O CNMM está situado na Unidade de Farmacovigilância (UFARM), da Gerência Geral de Medicamentos da ANVISA, responsável pela implementação e coordenação do SINVAF – Sistema Nacional de Farmacovigilância (ARRAIS, 2002; SOUZA et al., 2004a).

A proposta inicial da UFARM envolvia a participação de Centros de Farmacovigilância Regionais, já implantados ou em implantação, Hospitais Sentinelas e Médicos Sentinelas (ARRAIS, 2002). A UFARM optou por iniciar a construção do SINVAF com a implantação de Hospitais Sentinelas (ARRAIS, 2002) que é uma rede nacional constituída por cem grandes hospitais, motivada para a notificação de efeitos adversos advindos do uso de produtos de saúde, com vistas para obter a informação para a regularização do mercado (PETRAMALE, 2002). Nesse programa são abordados tecnovigilância, hemovigilância, vigilância de saneantes e infecção hospitalar, além da área de farmacovigilância que visa monitorar a qualidade e o perfil de segurança dos medicamentos utilizados em nível hospitalar, além de promover o uso racional de medicamentos (OPAS, 2002). É importante ressaltar que a Anvisa fornece subsídios financeiros e apoio técnico-científico para o desenvolvimento das atividades acima mencionadas nos hospitais pertencentes à rede.

Entre 2001 e 2003, a UFARM recebeu 3540 solicitações por e-mail de informações sobre medicamentos e os temas mais destacados foram: legislação, RAMs ou queixa técnica e restrição ou proibição de medicamentos (LACERDA et al., 2004).

Em 2003, 60% das notificações recebidas pela UFARM foram dos hospitais sentinelas (ANVISA) de um total de 1983 notificações (SOUZA et al., 2004b), e até agosto de 2004, o CNMM acumulou 4876 notificações (SOUZA et al., 2004a).

Os dados brasileiros são limitados, mas um estudo conduzido por pesquisadores da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) relatou que as reações adversas aos medicamentos foram responsáveis ou estiveram presentes em 6,6% das admissões naquele hospital-escola terciário em 1999. Os medicamentos com ação sobre o sistema cardiovascular contribuíram para 66,6% das reações encontradas (PFAFFENBACH, 2002).

O Programa de Farmacovigilância do Hospital das Clínicas de Porto Alegre referiu que os antimicrobianos cloridrato de vancomicina (13,6%) e anfotericina B (17,6%) apresentaram maiores incidências de reações adversas (MAHMUD, et al., 2006).

Em um estudo realizado em 2007 em quatro hospitais da Rede Sentinela, para determinar a prevalência de admissão por RAM em Salvador, as faixas etárias mais acometidas foram as dos jovens e idosos, com 28,8% e 31,1% dos pacientes, respectivamente. A prevalência de admissão por RAM foi de 0,56% e corrigida (expostos), de 2,1%, com 316 casos. Os principais grupos farmacológicos envolvidos foram antineoplásicos, antibióticos e diuréticos, afetando pele, sistema gastrointestinal e hematológico (NOBLAT, 2011).

3 OBJETIVO

3.1 Geral

Analisar a utilização de medicamentos em crianças de 0 a 12 anos, por meio de prescrições provenientes da Unidade de Pronto Socorro Pediátrico (URE) do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS).

3.2 Específicos

- Caracterizar as prescrições pediátricas contendo medicamentos utilizados na URE quanto:
 - às características do usuário;
 - às indicações clínicas, considerando as evidências científicas de eficácia e segurança;
 - a frequência de utilização da via parenteral para a administração dos medicamentos;
 - a frequência e a relação de causalidade das suspeitas de reação adversa a medicamentos (RAM);
 - ao uso de medicamentos padronizados pelo hospital;
 - ao uso *off label* de medicamentos, considerando faixa etária, dose, proporção, via de administração e indicação clínica;
 - ao uso racional dos medicamentos prescritos.

4 CASUÍSTICA E MÉTODO

4.1 Tipos de Estudo

Trata-se de estudo observacional, transversal, analítico, realizado a partir de análise das prescrições pediátricas e de informações fornecidas pelos familiares.

4.2 Local e estrutura de funcionamento

A pesquisa foi realizada no Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). O Pronto-Socorro do CHS atende a 48 municípios do estado de São Paulo, sendo composto pelo Poli trauma adulto, Clínica Médica, Semi-Intensiva, Clínica Cirúrgica, Ortopedia e Pediatria. A URE-CHS presta serviço aos pacientes de 0 a 12 anos provenientes de Sorocaba e da região abrangida pela DRS-16, contando atualmente com 8 leitos para observação clínica e 2 para poli trauma infantil. Cerca de 300 crianças são atendidas por mês neste serviço, de acordo com o livro de registro de atendimento e ocorrências.

Rotineiramente, os pacientes são inicialmente atendidos no setor de acolhimento por um profissional de enfermagem e posteriormente pela equipe médica (pediatras e médicos residentes). Após avaliação clínica podem receber alta ou ficar em observação, para a realização de exames laboratoriais ou de imagem pertinentes a cada caso. Os prontuários e as prescrições médicas são realizadas manualmente.

4.3 A equipe de atendimento

Compõem a equipe que faz o atendimento regularmente, dois médicos pediatras, três médicos residentes, uma enfermeira, seis técnicos e quatro auxiliares de enfermagem. Também participam de estágios práticos neste PS estudantes de enfermagem (4º ano), internos de medicina (6º ano) e estudantes de cursos técnicos (auxiliar e técnico de enfermagem) da Pontifícia Universidade Católica (PUC-SP) e de outras instituições. Os dados da pesquisa foram coletados pela própria pesquisadora.

4.4 População e Amostra

Constituíram-se população deste estudo todos os pacientes pediátricos que adentraram o serviço da Unidade Regional de Emergência (URE) de Pediatria do CHS durante os meses do estudo. Constituindo-se esta uma amostragem obtida por conveniência e não probabilística.

As entrevistas foram realizadas com os cuidadores/responsáveis pela criança durante o atendimento da mesma.

4.4.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos no estudo pacientes pediátricos entre 0 e 12 anos admitidos na URE-CHS, por um período mínimo de 4 horas de permanência, cujos cuidadores concordaram em participar da pesquisa assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), **Anexo A**, conforme Resolução 196/96, CNS. Admissões repetidas de pacientes foram contadas como mais de uma admissão quando separadas com intervalo de pelo menos 10 dias.

4.4.2 Critério de exclusão

Foram excluídos apenas pacientes com dados incompletos ou aqueles encaminhados por ambulatórios ou outro setor somente para realização de exames laboratoriais.

4.5 Aspectos éticos e período da realização da pesquisa

O projeto foi submetido e aprovado pelos comitês de ética em pesquisa humana CEP-UNISO (Protocolo N°.19/2009, 28/10/09), e pelo COEP-CHS (Protocolo 414/31-09), **Anexo B**. A coleta dos dados foi iniciada no mês de janeiro de 2010 e finalizada em agosto do mesmo ano.

4.6 O instrumento da pesquisa e as variáveis do estudo

Foi desenvolvido um instrumento piloto e inicialmente aplicado no local da pesquisa para a estruturação final do mesmo. Este formulário foi então utilizado para a coleta de dados (**Apêndice A**). Está composto por perguntas estruturadas, fechadas e abertas, divididas em cinco partes que contemplaram as seguintes variáveis:

- a) **Sociodemográficas**: gênero, condição socioeconômica (renda familiar, escolaridade materna, forma de aquisição de medicamentos, serviços de saúde mais utilizados), idade, peso e procedência.
- b) Relacionadas ao **estado saúde-doença**: história clínica e morbidade.
- c) Relacionadas ao **medicamento**: medicamento utilizado, dose, frequência de uso, via de administração, indicação clínica, data de início e data de finalização.
- d) Relacionadas com a **suspeita de reação adversa**: causalidade da reação adversa (NARANJO et al., 1981), descrição da reação adversa segundo classificação adotada e gravidade da reação adversa (CTCAE, 2006), que considera como **Grau 1** as reações adversas leves, **Grau 2** as moderadas, **Grau 3** as graves, **Grau 4** com risco de vida e **Grau 5** como causa da morte.

4.7 Procedimento para a coleta dos dados

As fontes de dados utilizadas nesta pesquisa constaram de entrevista direta com o responsável pelo paciente, os prontuários médicos que continham os relatos médicos e da enfermagem e os resultados de exames laboratoriais inseridos nos mesmos.

O cuidador foi convidado a participar da pesquisa após o primeiro atendimento e durante a observação clínica da criança admitida na URE-CHS. A pesquisadora explicou os objetivos, os benefícios e os riscos envolvidos com sua participação e em seguida ofereceu o TCLE para que o assinasse. As entrevistas foram realizadas em três dias da semana durante todo o período de coleta dos dados.

Os prontuários médicos foram examinados em todas as visitas para a coleta de dados.

4.8 Análise dos dados

Para o estudo mais detalhado do uso do medicamento prescrito nesta amostra, estabeleceu-se como critério as classes farmacológicas com frequência de uso superior a 35% e dentre estas foram selecionados os fármacos com proporção de uso superior a 10%. Considerando a importância dos antimicrobianos, os fármacos deste grupo foram inteiramente selecionados para análise.

Os fármacos foram avaliados quanto ao uso *off label* considerando avaliação de indicação por faixa etária e aprovação na agência reguladora Anvisa. Para tanto, comparou-se as informações das prescrições com aquelas citadas nas bulas ou bulário para verificação da aprovação na Anvisa.

Considerou-se que o uso foi racional quando o medicamento era apropriado e se a dose e a frequência estavam adequadas, conforme recomendações constantes em Klasco (2011) e nas respectivas bulas quando o medicamento não era aprovado pelo FDA. Adotou-se o conceito de uso racional de medicamento definido pela OPAS em 2002, como sendo “a situação em que o paciente recebe o medicamento apropriado à sua necessidade clínica, na dose e posologia corretas, por um período de tempo adequado e um baixo custo para si e para a comunidade”.

Desta forma, para avaliar a racionalidade do uso, utilizaram-se dois indicadores:

- **Medicamento apropriado:** aquele que apresenta indicação de acordo com evidências científicas, ausência de contraindicação e interações medicamentosas graves;
- **Posologia adequada:** dose e frequência recomendadas de acordo com a faixa etária.

4.8.1 Classificação das Reações Adversas aos Medicamentos

Foi utilizado o algoritmo de Naranjo et al. (1981) para estabelecer a causalidade entre o medicamento e a suspeita de reação adversa (**Anexo 3**). Desta forma, as suspeitas foram então classificadas como definida, provável, possível ou duvidosa.

Segundo o referencial teórico adotado, algumas características da população aumentam os riscos de desenvolvimento de RAM (ARRAIS, 2009). Assim, ponderou-se para esta amostra os seguintes fatores de risco que poderiam estar associados à maior predisposição para desenvolvimento de RAM: polifarmácia, utilização de mais de um

medicamento injetável, comorbidades, antecedentes de RAM, idade do paciente, baixa escolaridade do cuidador, internação hospitalar progressiva e gravidade da enfermidade caracterizada pela necessidade de internação.

As suspeitas de RAM detectadas foram descritas, estabelecendo-se onexo causal (Naranjo et al.,1981) e notificadas por meio de impresso próprio em que constam dados como: medicamentos em uso, dose, posologia, conformidade da dose com a literatura (sim ou não), descrição do evento adverso, exames laboratoriais relevantes, medicamento suspeito, possível interação medicamentosa, indicação de uso / diagnóstico (CID10) e evolução da reação adversa. Este impresso preenchido foi entregue à Gerência de Risco para a notificação à Anvisa (Rede Sentinela).

4.8.2 Análise estatística

Os dados foram analisados com o uso do pacote estatístico Graph Pad In Stat, versão 3.0 para Windows. As frequências foram analisadas por meio dos testes de comparação de proporções Qui-Quadrado, exato de Fisher e regressão linear. O nível de significância adotado em todas as análises foi menor ou igual a 0,05 ($p \leq 0,05$).

Quanto às análises estatísticas, o baixo número de pacientes em algumas variáveis ou em algumas de suas categorias reduziu o poder dessas análises. Ou seja, nas análises que tiveram essa limitação, há maior probabilidade de não detecção entre uma diferença real, caso exista, em decorrência do pequeno tamanho da amostra.

5 RESULTADOS

A amostra final para esta pesquisa constituiu-se de 100 pacientes e seus respectivos cuidadores.

5.1 Caracterização do perfil dos pacientes pediátricos

Houve igualdade na distribuição entre os sexos (51% masculino), com predomínio da faixa etária de maiores de 4 anos de idade (52%, média de 4,5 anos \pm 4 meses).

A minoria dos pacientes não fez uso de medicamentos antes da admissão (38%), no entanto, 93% deles receberam quatro ou mais medicamentos após a admissão. Nenhum dos pacientes foi internado anteriormente com suspeita de reação adversa aos medicamentos. Cerca de 40% dos pacientes que não apresentaram suspeita de RAM (n=97) tinham antecedentes familiares sugestivos de reação adversa aos medicamentos. Nos três casos de pacientes com suspeita de RAM observados neste estudo, o sistema fisiológico envolvido foi o dermatológico.

A maioria dos pacientes tinha mais de dois diagnósticos (56%). Cinquenta e oito por cento dos pacientes permaneceram por mais de 24 horas em observação no setor; destes 60% necessitaram de internação e 44% haviam sido submetidos a alguma internação anteriormente, **Tabela 1**.

Houve predominância de diagnósticos de doenças do sistema respiratório (J00-J99), destacando-se a pneumonia (18%), a bronquiolite aguda (5%) e o derrame pleural (5%). Em seguida destacaram-se os sintomas e sinais relativos ao aparelho digestório e abdômen (R10-R19), como dor abdominal (20%) e vômitos (6%). As doenças do sistema nervoso (G00-G99) ocuparam o terceiro lugar de importância, com meningite bacteriana (3%), epilepsia (8%) e enxaqueca (2%), **Apêndice B**.

Tabela 1 - Perfil dos pacientes pediátricos (n=100) atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Variável	n (100)	%
Sexo		
Feminino	49	49
Masculino	51	51
Faixa etária ♣		
Menos de 1 ano	26	26
De 1 a 4 anos	22	22
De 4 a 7 anos	24	24
Mais de 7 anos	28	28
No. medicamentos antes da admissão		
0	38	38
1	17	17
2	26	26
≥ 3	19	19
No. medicamentos prescritos		
1	1	1
2-3	6	6
4-6	36	36
7-9	32	32
≥ 10	25	25
No. de diagnósticos		
1	44	44
2	33	33
3	23	23
Antecedentes de RAM na família	40	40
Internados anteriormente	44	44
Internados anteriormente com suspeita de RAM	0	0
Sistema fisiológico envolvido com a RAM		
Dermatológico	3	3
Antecedentes patológicos familiares		
Hipertensão Arterial	66	66
Pneumonia	33	33
Tuberculose Pulmonar	8	8
Diabetes mellitus	41	41
Asma brônquica	30	30
Ausência	13	13
Tempo de permanência no setor		
4- 12h	7	7
12h-24h	35	35
>24h	58	58
Encaminhados a internação	60	60

♣ Modificação da faixa etária encontrada no Formulário Terapêutico Nacional, 2010.

Tabela 2 – Características sociodemográficas dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Variável	n (100)	%
Escolaridade* do cuidador		
Sem instrução	4	4
1 ano	1	1
3 anos	7	7
4 -11 anos	84	84
12 anos ou mais	4	4
Local de residência		
Sorocaba	31	31
Região	69	69
Renda per capita**		
Sem rendimento	0	0
Menos de 1 salário-mínimo	54	54
1 a 5 salários-mínimos	43	43
6 a 20 salários-mínimos	2	2
Não sabe	1	1
Serviço de saúde utilizado		
PA	2	2
Hospital	0	0
UBS	94	94
Consultório privado	2	2
Outro	2	2

*De acordo com: Brasil, 2010 (modificado).

** De acordo com: Ministério do Desenvolvimento Social, 2010 (modificado).

Considerando-se o grau de escolaridade do cuidador, 88% deles estudaram quatro ou mais anos. As cidades da região, excetuando-se Sorocaba, constituem a residência de 69% dos pacientes. A renda per capita das famílias foi menor do que um salário-mínimo (54%). O serviço de saúde mais utilizado pelos pacientes foi a Unidade Básica de Saúde em 94% dos casos, **Tabela 2**.

5.2 Caracterização da utilização de medicamentos

Foram prescritos 744 medicamentos aos pacientes da amostra, o que equivale a 7,44 medicamentos por paciente; nos menores de um ano e naqueles com idade entre 1 e 4 anos a média foi de 8,8; de 4 a 7 anos ou maiores de 7 anos, a média foi de 6,7 a 6,9. Houve prevalência dos medicamentos com ação sobre o sangue e órgãos hematopoiéticos, com predominância dos substitutos do sangue e soluções de perfusão (85% das prescrições), seguidos daqueles que atuam sobre o sistema nervoso, destacando-se os analgésicos (85%). Na sequência apareceram os anti-infecciosos para uso sistêmico (58% das prescrições) e

finalmente os que atuam sobre o sistema digestório, com ênfase nos fármacos indicados para tratar úlcera péptica, refluxo gastroesofágico e distúrbios funcionais (27%), **Tabela 3**.

Tabela 3 – Classes terapêuticas mais prescritas aos pacientes pediátricos na URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

ATC	Classe Terapêutica	nº prescrições	%
B05	Substitutos do sangue e soluções de perfusão	85	85
N02B	Analgésicos e antipiréticos	85	85
J01	Antibiótico para uso sistêmico	58	58
A02B	Fármacos para úlcera péptica e RGE	27	27
H02	Corticosteroides para uso sistêmico	24	24
N05C	Hipnóticos e sedativos	15	15

Das cinco classes de medicamentos selecionadas para estudo (analgésicos e antipiréticos, antibióticos para uso sistêmico, corticosteroides para uso sistêmico, fármacos para úlcera péptica e RGE e hipnóticos e sedativos) nota-se que existe prevalência de prescrições com dipirona sódica (84%), cloridrato de metoclopramida (39%), cloridrato de ranitidina (23%), metilprednisolona (20%), ceftriaxona sódica (20%), cefazolina sódica (14%), benzilpenicilina potássica (13%) e cloridrato de midazolam (12%), **Tabela 4**.

Conforme critério adotado, as classes farmacológicas selecionadas para o detalhamento de estudo (frequência de uso superior a 35%) incluem: sistema digestório (A02B), sistema nervoso (N01, N02), anti-infecciosos para uso sistêmico (J01). Os medicamentos pertencentes a estas classes, com frequência de uso superior a 10% elegidos para estudo foram: cloridrato de ranitidina, cloridrato de metoclopramida, cloridrato de cetamina, dipirona sódica, citrato de fentanila, cloridrato de midazolam, cloridrato de tramadol, sulfato de amicacina, claritromicina, cefazolina sódica, cloridrato de cefepima, ceftriaxona sódica, meropenem triidratado, benzilpenicilina potássica e cloridrato de vancomicina.

Tabela 4 - Medicamentos prescritos (n=100) aos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan - ago. 2010.

Sistema	ATC	Fármaco	n (100)	%		
Sistema Digestório	Fármacos para úlcera péptica e RGE (A02B)	metoclopramida	39	39		
		ranitidina	23	23		
		domperidona	4	4		
		dimeticona	1	1		
		bromoprida	1	1		
	Laxativos (A06A)	omeprazol	1	1		
		clister glicerinado	3	3		
		óleo mineral	2	2		
	Antibiótico intestinal (A07A)	nistatina	2	2		
	Subtotal			76	76	
Metabolismo	Fármacos usados no diabetes mellitus (A10A)	insulina NPH	1	1		
		insulina regular	1	1		
		Subtotal	2	2		
Vitaminas	Multivitaminas e combinações (A11C)	gluconato de cálcio 10%	8	8		
		acetato retinol + colecalfiferol	1	1		
		polivitamínico	1	1		
Subtotal			10	10		
Sangue e órgãos hematopoiéticos	Substitutos do sangue e soluções de perfusão (B05)	albumina 20%	4	4		
		outros	311	311		
		Subtotal	314	314		
Anti-infecciosos para uso sistêmico	Antibiótico para uso sistêmico (J01)	ceftriaxona	20	20		
		cefazolina	14	14		
		penicilina cristalina	13	13		
		vancomicina	9	9		
		fosfato de clindamicina	8	8		
		amicacina	7	7		
		claritromicina	6	6		
		oxacilina	5	5		
		cefepima	4	4		
		meropenem	4	4		
		metronidazol	4	4		
		amoxicilina-clavulanato	2	2		
		ampicilina	2	2		
		amoxicilina	3	3		
		ampicilina/sulbactam	1	1		
		cefalexina	1	1		
		Acidovir	2	2		
		Subtotal			105	105
		Antiparasitários	Agentes antiprotozoários e antihelmínticos (P02)	ivermectina	1	1
nitazoxanida	1			1		
Subtotal	2			2		

(continua)

Tabela 4 – (continuação) Medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan - ago.2010.

Sistema	ATC	Fármaco	n (100)	%	
Sistema Cardiovascular	Diurético de alça (C03C)	furosemida	8	8	
	Inibidor do sistema renina-angiotensina (C09)	captopril	2	2	
	Estimulante cardíaco (C01C)	dobutamina	2	2	
	Diurético poupador de K (C03E)	espironolactona	1	1	
	Beta-bloqueadores (C07A)	carvedilol	1	1	
	Diurético tiazídico (C03A)	hidroclorotiazida	1	1	
Subtotal			15	15	
Sistema Hormonal	Corticosteroide para uso sistêmico (H02A)	metilprednisolona	20	20	
		dexametasona	5	5	
		hidrocortisona	5	5	
		prednisolona	2	2	
		Preparações para tireoide (H03A)	levotiroxina sódica	1	1
Subtotal			33	33	
Sistema Musculoesquelético	Anti-inflamatórios (M01A)	cetoprofeno	2	2	
		Subtotal			2
Sistema Nervoso	Anestésicos gerais (N01A)	cetamina	11	11	
		fentanila	10	10	
	Analgésicos opióides (N02A)	tramadol	12	12	
		Outros analgésicos e antipiréticos (N02B)	dipirona	84	84
	paracetamol		2	2	
	Antiepiléticos (N03A)		fenitoína sódica	6	6
	Ansiolíticos (N05B)	fenobarbital	5	5	
		diazepam	1	1	
	Sistema respiratório	Hipnóticos e sedativos (N05C)	cloridrato hidroxizina	1	1
			midazolam	12	12
hidrato de cloral 50%			3	3	
Subtotal			147	147	
Sistema respiratório	Fármacos para doenças obstrutivas das vias aéreas (R03B)	fenoterol	17	17	
		brometo de ipratrópio	3	3	
		epinefrina	1	1	
		dimenidrinato	4	4	
	Anti-histamínicos e combinações para uso sistêmico (R06A)	desloratadina	1	1	
		betametasona/ dexclorfeniramina	1	1	
Subtotal			27	27	
Órgãos sensoriais	Antibiótico oftalmológico (S01A)	tobramicina colírio	1	1	
Subtotal			1	1	

A ceftriaxona sódica foi utilizada em 20 pacientes com os seguintes diagnósticos: pneumonia bacteriana (n=4, recomendação IIa), nefrite túbulo-intersticial aguda (n=1, recomendação indeterminada), meningite viral (n=1, recomendação indeterminada¹), pneumonia bacteriana e sepse (n=1, recomendação IIa), pneumonia bacteriana e derrame pleural (n=3, recomendação IIa), celulite (n=1, recomendação IIa), apendicite aguda com abscesso peritoneal (n=2, recomendação IIb), meningite bacteriana (n=2, recomendação IIa), pneumonia aspirativa (n=1, recomendação IIa), broncopneumonia (n=1, recomendação IIa), mordedura de cão (n=1, recomendação IIa), fratura de mandíbula (n=1, recomendação IIa), púrpura alérgica (n=1, recomendação indeterminada). O cloridrato de cefepima foi prescrito para pneumonia bacteriana com derrame pleural (n=1, recomendação IIa), pneumonia aspirativa (n=1, recomendação IIa), pneumonia bacteriana com insuficiência respiratória aguda (n=1, recomendação IIa), pneumonite por aspiração neonatal de mecônio (n=1, recomendação indeterminada). O meropenem triidratado foi prescrito para hidrocefalia congênita com meningite bacteriana (n=1, recomendação IIb), pneumonia bacteriana com derrame pleural (n=1, recomendação IIb), endocardite valvar (n=1, recomendação IIb), sepse por gram-negativos (n=1, recomendação IIa). O cloridrato de vancomicina foi indicado para hidrocefalia congênita e meningite bacteriana (n=1, recomendação IIa), pneumonia bacteriana com derrame pleural (n=4, recomendação IIa), fratura de crânio e colapso pulmonar (n=1, recomendação indeterminada), endocardite valvar (n=1, recomendação IIb), pneumonia aspirativa (n=1, grau de recomendação IIa) e osteomielite com fratura de fêmur (n=1, recomendação IIa), **Apêndice B**.

A **Tabela 5** mostra a indicação prescrita para cada medicamento segundo faixa etária, a aprovação em agências sanitárias reguladoras (Anvisa e FDA) e o nível de eficácia e recomendação desta indicação conforme Klasco (2011). Das indicações prescritas para os medicamentos selecionados para estudo, nota-se que em nenhuma das prescrições de cloridrato de tramadol, a indicação de uso está aprovada nas agências sanitárias reguladoras para a faixa etária pediátrica. Segundo o FDA a dipirona sódica não deveria estar sendo prescritas a crianças, uma vez que não está aprovada para uso naquele país. No entanto, no Brasil, a Anvisa aprova o uso em maiores de 3 meses por via oral e em maiores de 1 ano por via intravenosa. O cloridrato de ranitidina está aprovado nas duas agências reguladoras para as indicações de doença do refluxo gastroesofágico (em maiores de 1 mês) e dispepsia funcional (acima de 12 anos); não está aprovado no FDA para vômitos recorrentes.

¹ Classe indeterminada= evidência inconclusiva ou não avaliada pela fonte consultada, Klasco, 2011.

O cloridrato de metoclopramida não está aprovado pelo FDA para náuseas e vômitos em crianças. O cloridrato de cetamina e o citrato de fentanila não estão aprovados pelo FDA para analgesia. Em relação aos antimicrobianos, a cefazolina sódica não foi aprovada pelo FDA para profilaxia de infecções pós-cirúrgicas; a ceftriaxona sódica não deve ser utilizada no período neonatal; o cloridrato de vancomicina não foi aprovado pelo FDA para infecções por enterococos e o meropenem triidratado, para infecções do trato respiratório inferior e sepse.

Tabela 5 – Medicamentos e respectivas indicações prescritas aos pacientes pediátricos na URE-CHS, aprovação da indicação por faixa etária, nas agências reguladoras (Anvisa e FDA), Sorocaba, SP, jan.-ago 2010.

Medicamento (DCB)	Indicação constante no prontuário	Aprovação na Anvisa	FDA	Recomendação/ Eficácia*	Restrição para criança**
benzilpenicilina potássica	Pneumonia	sim	sim	---	não
	Faringoamidalites	sim	sim	---	não
cefazolina sódica	Profilaxia infecções pós-cirúrgicas	sim	não	---	não
	Infecções da pele	sim	sim	IIa/B	sim(>1mês)
ceftriaxona sódica	Infecção do trato respiratório inferior	sim	sim	IIa/B	sim (neonatos)
	Meningite bacteriana	sim	sim	IIa/B	sim (neonatos)
citrato de fentanila	Adjuvante de anestesia geral	sim	sim	IIa/B	sim(>2 anos)
	Analgesia	sim	não	IIb/B	sim (>2 anos)
claritromicina	Suspeita de infecção por micobacterioses atípicas	sim	sim	IIa/B	sim(>6 meses)
cloridrato de cefepima	Infecção do trato respiratório inferior	sim	sim	IIa/B	sim (> 2 meses)
cloridrato de cetamina	Analgesia	sim	não	IIb/B	não
cloridrato de metoclopramida	Náuseas e vômitos	sim	não	IIa/B	não
cloridrato de midazolam	Sedação para ventilação mecânica	sim	sim	I/B	não
cloridrato de ranitidina	Doença do refluxo gastroesofágico	sim	sim	IIa/B	sim (>1 mês)
	Dispepsia funcional	sim	sim	IIa/B	sim (>12 anos)
	Vômitos recorrentes	sim	não	IIa/B	não
cloridrato de tramadol	Dor de intensidade moderada a grave	não	não	-----	sim(> 12anos)
cloridrato de vancomicina	Infecções por <i>S. aureus</i> e <i>S. epidermidis</i>	sim	sim	IIa/B	não
	Infecção por enterococos	sim	não	-----	não
dipirona sódica	Dor e febre	sim	não	-----	sim(> 3 meses VO, > 1 ano injetável)
meropenem triidratado	Infecção do trato respiratório inferior	sim	não	-----	não
	Meningite bacteriana	sim	sim	IIb/B	sim (>3m)
	Sepse	sim	não	-----	não
sulfato de amicacina	Suspeita de infecção por Gram-negativos	sim	sim	IIa/B	não

Fizeram uso de medicamentos contraindicados na faixa etária prescrita 43 pacientes, correspondendo a 139 prescrições envolvendo seis fármacos distintos. Sendo assim, o citrato de fentanila foi utilizado em 5 pacientes menores de 2 anos; o cloridrato de ranitidina em três pacientes menores de 1 mês; o cloridrato de tramadol em menores de 12 anos; a claritromicina em quatro pacientes abaixo de 6 meses; o cloridrato de cefepima em 1 paciente abaixo de 2 meses e a dipirona sódica, em 18 pacientes menores de 1 ano (intravenosa), usos estes contraindicados segundo a agência sanitária reguladora (Anvisa),

Tabela 6.

Tabela 6 – Frequência dos medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos (n=100) na URE-CHS, segundo aprovação de indicação na agência reguladora (Anvisa) e contraindicação na faixa etária, Sorocaba, SP, jan.-ago 2010.

Medicamento (DCB)	Indicação não aprovada ou sem recomendação		Uso contraindicado na faixa etária prescrita	
	N	%	N	%
benzilpenicilina potássica (n=13)	13	100	0	0
cefazolina sódica (n=14)	3	21,4	0	0
citrato de fentanila (n=10)	0	0	5	50
cloridrato de ranitidina (n=23)	0	0	3	13
cloridrato de vancomicina (n=9)	1	11	0	0
cloridrato de tramadol (n=12)	12	100	12	100
claritromicina (n=6)	0	0	4	66,7
cloridrato de cefepima (n=4)	0	0	1	25
dipirona sódica (n=84)	0	0	18	21,4
meropenem triidratado (n=4)	2	50	0	0

Os 15 fármacos selecionados para estudo mais detalhado também foram avaliados quanto ao uso apropriado, ou seja, se a indicação clínica estava de acordo com evidências científicas, inexistência de contraindicação absoluta para sua utilização e ausência de interação medicamentosa grave com outros fármacos prescritos para o mesmo paciente. O cloridrato de cefepima foi o fármaco mais prescrito apropriadamente, em 100% dos pacientes. Apenas 29% das indicações clínicas prescritas apresentaram evidência de benefício aos pacientes.

Alguns fármacos apresentaram interações medicamentosas e outros não foram apropriados para nenhum dos pacientes que os receberam, **Tabela 7.**

Tabela 7 – Frequência dos fármacos selecionados para estudo quanto a indicação clínica segundo evidência científica, ausência de contraindicação absoluta e ausência de interação medicamentosa grave/contraindicada, prescritos aos pacientes atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan. – ago. 2010.

Fármaco	Indicação clínica com evidência* (%)	Ausência de contraindicação	Ausência de interação medicamentosa grave/contraindicada	Medicamento apropriado n(%)
amicacina (n=7)	6 (85,7)	sim	não (furosemida)	5 (71,4)
cefazolina (n=14)	13 (92,8)	sim	sim	13 (92,8)
cefepima (n=4)	4 (100)	sim	sim	4(100)
ceftriaxona (n=20)	16 (80)	sim	sim	16 (80)
cetamina (n=11)	0	sim	não (tramadol)	0
claritromicina (n=6)	4 (66,6)	não	sim	4 (66,6)
dipirona (n=84)	0	não	sim	0
fentanila (n=10)	0	não	não (claritromicina, diazepam e midazolam)	0
meropenem (n=4)	1 (25)	sim	sim	1 (25)
metoclopramida (n=39)	0	não (epilepsia)	sim	0
midazolam (n=12)	11 (91,6)	sim	sim	11 (91,6)
penicilina cristalina (n=13)	0	sim	sim	0
ranitidina (n=23)	18 (78,2)	não	sim	18 (78,2)
tramadol (n=12)	0	não	não (cetamina)	0
vancomicina (n=9)	6 (66,6)	sim	sim	6 (66,6)

* Considerou-se evidência científica para a indicação de uso quando o grau de recomendação e eficácia era I (efetivo) e IIa (eficácia favorável), Klasco, 2011.

Na análise do uso correto de doses e esquema posológico dos medicamentos selecionados para estudo, verifica-se que houve predominância de subdosagem nas classes de analgésicos e antipiréticos, fármacos para tratamento de úlcera péptica e RGE e hipnóticos e sedativos, enquanto na classe dos anti-infecciosos para uso sistêmico houve superdosagem na maioria dos fármacos. Foi observado uso correto de dose e posologia nos pacientes pediátricos de cloridrato de ranitidina (n=5/23), cloridrato de metoclopramida (n=29/39), cloridrato de cetamina (n=1/11), dipirona sódica (n=62/84), cloridrato de midazolam (n=8/12), cefazolina sódica (n=1/14), cloridrato de cefepima (n=1/4), ceftriaxona sódica (n=1/20), meropenem triidratado (n=1/4) e cloridrato de vancomicina (n=6/9). No entanto, o uso estava incorreto quanto a dose de sulfato de amicacina (n=5/7), benzilpenicilina potássica (n=13/13), cefazolina sódica (n=1/14), cloridrato de cetamina (n=10/10), claritromicina (n=6/6), cloridrato de tramadol (n= 12/12) e citrato de fentanila (n=4/10) A posologia estava incorreta para prescrição de sulfato de amicacina (n=5/7), benzilpenicilina (n= 13/13), cefazolina sódica (n=13/14), cloridrato de cefepima (n=1/4), cloridrato de cetamina (n=10/10), claritromicina (n=6/6), citrato de fentanila (n=4/10).

Considerando-se o uso racional de medicamentos como sendo aquele que é apropriado às necessidades clínicas – características do paciente (idade e peso), indicação

clínica e ausência de riscos de interação medicamentosa grave ou contraindicação, em doses e frequências adequadas às suas particularidades individuais, observa-se que o uso apropriado do medicamento variou entre 0 (cloridrato de cetamina, citrato de fentanila, cloridrato de metoclopramida e cloridrato de tramadol) e 100% (cloridrato de cefepima). As variáveis com prevalência de uso não racional foram dose e frequência. Existem diferenças estatisticamente significantes entre o uso racional dos fármacos estudados, **Tabela 8**.

Tabela 8 – Indicadores do uso racional dos medicamentos mais prescritos aos pacientes pediátricos da URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Medicamento (DCB)	Medicamento apropriado		Dose certa**		Frequência certa**		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
benzilpenicilina potássica(n=13)	10	0	0	0	0	0	
cefazolina sódica (n=14)	13	93	1	7,1	1	7,1	
ceftriaxona sódica (n=20)	16	80	1	5	1	5	
citrato de fentanila(n=10)	0	0	6	60	6	60	
claritromicina(n=6)	4	66,6	0	0	0	0	
cloridrato de cefepima (n=4)	4	100	2	50	1	25	
cloridrato de cetamina(n=11)	0	0	1	10	1	10	
cloridrato de metoclopramida (n=39)	0	0	31	79,4	29	74,3	0,0535 *
cloridrato de midazolam (n=12)	11	91,6	8	91,6	8	91,6	
cloridrato de ranitidina (n=23)	18	78,2	18	78,2	5	21,7	
cloridrato de tramadol (n=12)	0	0	0	0	0	0	
cloridrato de vancomicina (n=9)	6	66,6	6	66,6	6	66,6	
dipirona sódica (n=84)	62	73,8	62	73,8	62	73,8	
meropenem triidratado (n=4)	1	25	1	25	1	25	
sulfato de amicacina (n=7)	5	71,4	2	28,5	2	28,5	
TOTAL (n=268)	150	56	139	52	126	47	

*p- valor para teste de regressão linear; **Klasco, 2011.

Verifica-se que houve uso de medicamentos para indicações (n=89, 33,2%), doses (n=129, 48%) e frequência (n=145, 54%) não aprovadas pela Anvisa (*off label*) nas prescrições pediátricas na URE, CHS Sorocaba. Doze medicamentos dos quinze estudados tiveram uso *off label* quanto à indicação em mais de 20% das prescrições. Do grupo dos anti-infecciosos, (oito fármacos) três foram prescritos para indicações não aprovadas em mais de 30% das prescrições (cloridrato de vancomicina - 33%; claritromicina – 100% e ceftriaxona sódica – 85%), **Tabela 9**.

Tabela -9- Uso *off label* dos medicamentos mais prescritos aos pacientes pediátricos da URE-CHS, quanto a indicação, dose e posologia aprovadas na Anvisa, Sorocaba,SP, jan.-ago.2010.

Medicamento (DCB)	Indicação clínica		Dose		Frequência		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
benzilpenicilina potássica (n=13)	3	23	13	100	13	100	0,0001 *
cefazolina sódica (n=14)	1	7,1	13	93	13	93	
ceftriaxona sódica (n=20)	17	85	19	95	19	95	
citrate de fentanila(n=10)	4	40	4	40	4	40	
claritromicina(n=6)	6	100	6	100	6	100	
cloridrato de cefepima (n=4)	1	25	2	50	3	75	
cloridrato de cetamina(n=11)	10	90	10	90	10	90	
cloridrato de metoclopramida (n=39)	1	2,5	8	20,5	10	25,6	
cloridrato de midazolam (n=12)	1	33,3	4	33,3	4	33,3	
cloridrato de ranitidina (n=23)	5	21,7	5	21,7	18	78,2	
cloridrato de tramadol (n=12)	12	100	12	100	12	100	
cloridrato de vancomicina (n=9)	3	33,3	3	33,3	3	33,3	
dipirona sódica (n=84)	22	26,1	22	26,1	22	26,1	
meropenem triidratado (n=4)	1	25	3	75	3	75	
sulfato de ampicilina (n=7)	2	14,2	5	71,4	5	71,4	
Total (n= 268)	89	33,2	129	48	145	54	

*p-valor para teste de regressão linear.

Das 744 prescrições feitas aos 100 pacientes, 49 (6,58%) foram para uso de medicamentos por via oral, 696 por via parenteral [4 (0,53%) via intramuscular; 3 (0,40%), via subcutânea e 689 (92,6%) por via intravenosa], 31(4,16%) pela via inalatória, 3 (0,4%) por via retal e 1 (0,13%) por via tópica. Quarenta e quatro pacientes não receberam medicamentos por via intravenosa. Das 689 prescrições utilizando esta via, 97 pertenciam à classe dos anti-infecciosos e 592 às demais classes. O que corresponde a 58 pacientes utilizando a via intravenosa para administração de um anti-infeccioso. Setenta e dois por cento dos pacientes receberam de 5 a 16 medicamentos não pertencentes à classe dos anti-infecciosos, por via intravenosa, **Tabela 10**.

Ressalta-se que um paciente de 2 meses recebeu 4 anti-infecciosos administrados por via intravenosa. Nos primeiros seis dias, foi prescrito claritromicina devido a pneumonia aspirativa. Devido a febre persistente esta prescrição foi substituída pela associação ceftriaxona sódica e fosfato de clindamicina. Após três dias houve piora clínica e foi realizada nova substituição da antibioticoterapia por cloridrato de cefepima e cloridrato de vancomicina, com evolução favorável do paciente.

Tabela 10 – Frequência do uso da via intravenosa para administração dos medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan. – ago. 2010.

No. Medicamentos intravenosos	Anti-infecciosos		Demais grupos farmacológicos		p-valor
	n	(%)	n	(%)	
0	42	42	2	2	0,2744
1	31	31	4	4	
2	16	16	11	11	
3	10	10	5	5	
4	1	1	6	6	
5 a 16	0	0	72	72	
Total (N=100)	100	100	100	100	

5.3 Caracterização das suspeitas de RAM

Inicialmente foi utilizado o algoritmo de Naranjo et al. (1981) para estabelecer onexo causal. Dos dois medicamentos com suspeita de RAM em 3 pacientes, verificou-se que o anti-infeccioso cloridrato de vancomicina esteve presente em dois casos, sendo ambas reações prováveis (com pontuação entre 5 e 8), envolvendo o sistema dermatológico (eritema cutâneo e prurido). No primeiro paciente acometido pela suspeita de RAM, a dose utilizada foi 9,6 mg/Kg /dose, intravenoso, de 6/6 horas. A conduta neste paciente foi a prescrição de corticoterapia e o aumento do tempo de infusão do cloridrato de vancomicina. O segundo paciente recebeu 11mg/Kg/dose intravenoso, de 6/6 horas. A conduta tomada foi a prescrição de anti-histamínico, mantendo-se normalmente o anti-infeccioso suspeito. O anti-infeccioso ceftriaxona sódica esteve envolvido em um caso de suspeita de RAM possível (com pontuação entre 1 e 4), no qual o paciente apresentou eritema cutâneo após receber a dose de 100mg/Kg/dia, intravenoso, de 12/12 horas. A conduta para este paciente foi a substituição da ceftriaxona sódica pela benzilpenicilina potássica e fosfato de clindamicina intravenosas.

Em relação a gravidade do evento adverso foi utilizada a classificação pelo CTCAE (2006). Nos casos observados neste estudo as reações foram classificadas como moderadas (**Grau 2**).

5.3.1 Fatores de risco para RAM

Os fatores que predispõe a ocorrência de RAM, como polifarmácia, utilização de mais de um medicamento por via injetável, a existência de comorbidades, antecedentes familiares de RAM, faixa etária, baixa escolaridade materna, internação anterior e necessidade de internação atual foram estudados para esta amostra de pacientes. Verificou-se

que naqueles em que houve a suspeita de RAM, fatores como polifarmácia, uso de mais de um medicamento injetável e necessidade de internação atual estiveram presentes em todos os casos. Naqueles em que não houve suspeita de RAM, os fatores mais prevalentes foram a polifarmácia e o uso de mais de um medicamento injetável, de acordo com a **Tabela 11**.

Tabela 11 – Fatores predisponentes para RAM e a relação com a sua ocorrência nos pacientes atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan. – ago. 2010.

Fatores de risco para RAM	n=100	TOTAL(%)
Polifarmácia	94	94
Uso de mais de 1 medicamento injetável	93	93
Comorbidades	23	23
Antecedentes de RAM	40	40
Idade (lactentes)	26	26
Baixa escolaridade materna	12	12
Internação anterior	44	43
Encaminhados à internação	60	60

Entre os 15 medicamentos prescritos, cinco (cefepima, hidrato de cloral, meropenem triidratado, nitazoxanida e cloridrato de tramadol) não constam na Rename 2010. Nitazoxanida, medicamento utilizado para tratar parasitose intestinal (anti-helmíntico), não consta nem na lista de medicamentos padronizados do Hospital, nem na Rename 2010, **Tabela 12**.

Tabela 12 – Presença dos medicamentos prescritos aos pacientes pediátricos na URE-CHS na lista de medicamentos padronizados no hospital e na Rename 2010, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Fármaco Prescrito (DCB)	Lista de medicamentos do hospital	Rename 2010
sulfato de amicacina	sim	sim
cefazolina sódica	sim	sim
cloridrato de cefepima	sim	não
ceftriaxona sódica	sim	sim
cloridrato de cetamina	sim	sim
claritromicina	sim	sim
fosfato de clindamicina	sim	sim
dipirona sódica	sim	sim
citrato de fentanila	sim	sim
hidrato de cloral	sim	não
meropenem triidratado	sim	não
cloridrato de metoclopramida	sim	sim
cloridrato de midazolam	sim	sim
nitazoxanida	não	não
oxacilina sódica	sim	sim
benzilpenicilina potássica	sim	sim
cloridrato de ranitidina	sim	sim
cloridrato de tramadol	sim	não
cloridrato de vancomicina	sim	sim

6. DISCUSSÃO

A coleta de dados ocorreu durante oito meses, incluindo três estações de ano, importante para a caracterização do uso de medicamentos independente da sazonalidade. Vale destacar que o tamanho da amostra ou o método de coleta dos dados pode ter influenciado as situações em que não foram observadas correlações estatísticas. As características da amostra, são representativas da realidade vivenciada por este setor de emergência pediátrico deste hospital escola.

Os cuidadores foram solícitos ao participar da pesquisa; nenhum deles se negou a assinar o TCLE; demonstraram boa compreensão das questões a eles formuladas, facilitando assim a coleta dos dados.

Na amostra de 100 pacientes selecionados para estudo houve homogeneidade quanto a sexo, prevalência de crianças com faixa etária menor de 7 anos de idade, embora 26% fossem lactentes. A presença significativa de crianças em idade escolar reflete o perfil da morbidade pediátrica da região, com prevalência das doenças respiratórias, como pneumonia, bronquiolite e derrame pleural, presentes em 47% dos casos, o que se assemelhou a outros estudos (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001). Destaca-se que mais de 50% desta amostra apresentavam comorbidades.

Embora 44% tenha sido internado anteriormente, 58% necessitaram permanecer em observação no setor por mais de 24 horas e 60% deles necessitaram de internação em outro setor (enfermaria e/ou UTI pediátrica), o que demonstra a gravidade dos casos atendidos e se relaciona diretamente aos diagnósticos mais prevalentes (doenças do sistema respiratório do sistema digestório e do sistema nervoso). Em 2008, no Estado de São Paulo, as doenças do sistema respiratório prevaleceram como causa de internação de crianças das faixas etárias de zero a nove anos, com maior frequência na faixa de 1 a 4 anos (Brasil, 2009).

Apesar de 38% dos pacientes não terem utilizado nenhum medicamento antes de sua admissão hospitalar, 19% utilizaram três ou mais medicamentos sem prescrição médica, o que revela a presença de automedicação nas famílias. Em um estudo realizado nos municípios de Limeira e Piracicaba (SP), a prevalência de automedicação em crianças e adolescentes foi de 56,6%, reforçando a necessidade de se prevenir essa prática que pode acarretar danos à saúde (PEREIRA et al., 2007). Berckhauser et al. (2010) e Carvalho et al. (2008) não encontraram correlação positiva entre a ocorrência de automedicação e escolaridade do cuidador. Nesta amostra a escolaridade do cuidador variou principalmente de 5 a 11 anos (88% dos casos). Quando a automedicação ocorre em adultos, foi verificada associação entre automedicação e maior grau de instrução (VILARINO et al., 1998).

A maioria dos pacientes atendidos (69%) foi proveniente das cidades da região de Sorocaba, devido às características próprias de um serviço terciário em que os pacientes são recebidos mediante encaminhamento da Central de Vagas, não havendo, portanto, livre demanda.

Após a admissão a maioria teve mais de quatro medicamentos prescritos e 25% teve prescrição igual ou superior a 10 medicamentos, totalizando 744 medicamentos prescritos aos 100 pacientes da amostra (7,44 medicamentos/paciente). Estes resultados foram inferiores quando se compara àqueles obtidos por Carvalho et al., 2003, (14 medicamentos/paciente) em UTI Pediátrica na cidade de Porto Alegre (RS).

Os medicamentos mais utilizados foram aqueles que possuem ação sobre o sangue e órgãos hematopoiéticos; em seguida, os que atuam sobre o sistema nervoso; os anti-infecciosos para uso sistêmico e finalmente os que atuam sobre o sistema digestório. Excluindo-se os hemoderivados e eletrólitos de uso comum na assistência clínica (cloreto de sódio 0,9% e 20%, soluções de glicose a 5, 10 e 50%, bicarbonato de sódio a 8,4%, cloreto de potássio a 19,1% e sulfato de magnésio a 10%), resultados estes concordantes com outros estudos brasileiros (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001; SOUZA et al., 2008).

A albumina humana a 20% foi utilizada em 4 prescrições, em três pacientes com pneumonia e hipoalbuminemia, e em um paciente com apendicite aguda, abscesso peritoneal e hipoalbuminemia. As indicações aprovadas pela Anvisa uso de albumina humana ocorre em: i. cirurgia cardiopulmonar com circulação extracorpórea, ii. após paracentese em pacientes com cirrose hepática; iii. na plasmaferese; iv. nas grandes queimaduras; v. nos transplantes hepáticos e; vi. na síndrome nefrótica (BRASIL, 2004).

No entanto, as atualizações mais recentes de duas revisões sistemáticas de ensaios clínicos, realizadas pelo *Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers*, não encontraram evidências de que os colóides sejam mais efetivos ou seguros do que os cristalóides na ressuscitação e na expansão de volume em pacientes críticos (BUNN; ALDERSON; HAWKINS, 2004; ROBERTS et al., 2004). Outra revisão Cochrane, atualizada em 2004, não encontrou evidências de benefícios do uso da albumina humana na redução de mortalidade em pacientes críticos com hipovolemia, queimaduras e hipoalbuminemia, quando comparado com o uso de outros expansores plasmáticos (ALDERSON et al., 2004). Portanto, o uso nesta amostra não se justifica em nenhuma das indicações feitas.

Os medicamentos que atuam sobre o sistema digestório mais utilizados foram a cloridrato de metoclopramida (n=39) e a cloridrato de ranitidina (n=23). O uso destes medicamentos para controle de sintomas gastrointestinais, como náuseas, vômitos,

epigastria e refluxo gastro-esofágico é bastante difundido em nosso meio. Em uma revisão sistemática de estudos comparando a utilização de cloridrato de metoclopramida, domperidona, bromoprida e betanecol o ao placebo no tratamento do refluxo gastro-esofágico e da doença do refluxo gastro-esofágico em crianças, não houve evidência de benefício na utilização do cloridrato de metoclopramida (MAGALHÃES et al., 2009).

Na classe dos medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso, a dipirona sódica foi a mais utilizada (84%) o que também ocorreu em outros estudos (MEINERS; BERGSTEN-MENDES, 2001; SOUZA et al, 2001). No entanto, o paracetamol foi utilizado em apenas dois pacientes. A utilização disseminada da dipirona sódica também foi documentada em outros estudos, mas deveria ser desencorajada pois pode provocar efeitos danosos à medula óssea, hipotermia e hipersensibilidade (MEINERS et al., 2001; LEKA et al., 1990; BÄCKSTRÖM et al., 2002; HEDENMALM et al., 2002). A dipirona sódica não é aprovada nos Estados Unidos, Canadá e em muitos países europeus. Entretanto, é muito utilizada na Itália e na Espanha e principalmente, no Brasil (CONROY et al., 2000). Foi banida em 33 países devido à ocorrência de reações alérgicas graves (como edema de glote e anafilaxia) e idiossincrásicas (agranulocitose). Não apresenta eficácia diferente em relação aos demais analgésicos não-opioides. A dipirona sódica pode causar anemia hemolítica, anemia aplástica, anafilaxia e graves reações cutâneas, além de broncoespasmo, náusea, vômito, sonolência, cefaleia e diaforese. A agranulocitose é uma reação adversa impossível de ser prevista e ocorre após uso breve, prolongado ou intermitente. Em uma revisão Cochrane de 11 ensaios clínicos randomizados (n=1053), ocorreu eficácia semelhante na comparação de dose única de dipirona sódica com diclofenaco, flurbiprofeno, petidina e indometacina no tratamento de dor moderada a intensa por cólica renal. Haveria indicação do uso de dipirona sódica apenas para tratamento de febre intensa, não controlada por outras intervenções ou em pacientes que não toleram outros antitérmicos (BRASIL, FTN 2010).

Na classe dos anestésicos gerais, o cloridrato de cetamina e o citrato de fentanila (11 e 10%, respectivamente), também tiveram utilização expressiva com a finalidade de analgesia de pacientes intubados, em ventilação mecânica. O cloridrato de midazolam, da classe dos hipnóticos e sedativos, foi utilizado em 12% dos casos; o hidrato de cloral a 50% em 3%, ambos são muito usados como sedativos antes de procedimentos, como a realização de tomografias em lactentes e o eletroencefalograma (EEG). Apesar de ser ainda bastante utilizado, o hidrato de cloral não deve ser o medicamento de escolha para a sedação, pois sua eficácia é menor do que a dos benzodiazepínicos, o que motivou sua retirada da Rename.

Em uma publicação recente (OMS, 2011) foi sugerida a introdução do cloridrato de midazolam na lista de medicamentos essenciais para adultos e crianças, no pré-operatório e em sedação para procedimentos de curta duração. Portanto, sugere-se que este benzodiazepínico deveria ser incluído na lista de medicamentos padronizados por esta URE, bem como nos protocolos clínicos devido à sua segurança e eficácia.

Na classe dos anti-infecciosos de uso sistêmico, destacam-se a ceftriaxona sódica (20%), a cefazolina sódica (14%), a benzilpenicilina potássica (13%) e o cloridrato de vancomicina (9%). Estes antibióticos são muito utilizados no tratamento das doenças dos sistemas respiratório, digestório e nervoso, as quais predominaram neste estudo. Em um estudo realizado por Meiners e Bergstein-Mendes (2001), foi detectada a penicilina em 25,0% e a ceftriaxona sódica em 12,7% das prescrições analisadas; Castro et al. (2002) registraram a penicilina em 39,6% das prescrições. A ceftriaxona sódica e o cloridrato de vancomicina estiveram envolvidas em três casos de suspeita de reações adversas, com acometimento do sistema dermatológico (exantema e prurido).

A síndrome do homem vermelho (SHV), também conhecida como síndrome do pescoço vermelho, é a mais comum toxicidade da terapia com cloridrato de vancomicina e caracteriza-se, mais frequentemente, pela ocorrência de rubor, eritema e prurido da face e metade superior do tronco e, ocasionalmente, por dor torácica, espasmo muscular, hipotensão, dispnéia, angioedema e depressão cardiovascular. É uma reação anafilactóide, inicialmente atribuída às impurezas da formulação, embora as reações adversas continuem a ser relatadas, apesar da purificação do produto (O'SULLIVAN et al., 1993; WALLACE, MASCOLA, OLDFIELD, 1991).

A ocorrência da SHV é dose e velocidade de infusão dependente (HEALY et al., 1987; HEALY et al., 1990). O envolvimento de mediadores, como a histamina, tem sido implicado em sua etiopatogenia. O uso de anti-histamínico para tratamento e profilaxia da SHV tem sido indicado com resultados conflitantes (O'SULLIVAN et al., 1993; WALLACE, MASCOLA, OLDFIELD, 1991). Os sintomas apresentados pelas crianças após a administração de cloridrato de vancomicina foram exantema e prurido em todo o corpo. Não se suspeita de SHV. Este efeito pode ser atribuído a um erro de administração do medicamento, a velocidade de infusão inadequada.

Nenhum dos pacientes apresentou internação anterior devido a RAM. Apenas três pacientes deste estudo apresentaram suspeita de RAM, todos com acometimento do sistema dermatológico. Embora o número de ocorrências de suspeita de RAM detectadas tenha sido pequeno, o resultado foi consistente com aquele descrito por outros autores em

relação aos sistemas e órgãos mais acometidos, cujas reações envolvendo o sistema gastrointestinal, pele e mucosas e sistema hematológico são os eventos mais frequentemente observados. Isto também é verdadeiro para as classes farmacológicas mais envolvidas nas suspeitas de RAM, como os anti-infecciosos e os medicamentos que atuam sobre o sistema nervoso (CAMARGO et al., 2006).

Um paciente com pneumonia e derrame pleural também apresentava pneumatoceles, havia sido internado anteriormente em Itapeva quando recebeu cloridrato de vancomicina e imipenem por 12 dias; foi avaliado pela Cirurgia Torácica que recomendou associar cloridrato de vancomicina ao meropenem triidratado. O tratamento de escolha pela CCIH (2007) neste caso seria ampicilina (ou penicilina) associado ou não a claritromicina, como alternativa temos ceftriaxona sódica associada a claritromicina.

Na endocardite valvar a terapêutica de escolha pela CCIH (2007) é benzilpenicilina potássica associada a gentamicina, como alternativa a associação cloridrato de vancomicina e gentamicina; a paciente em questão tinha sido submetida a cirurgia cardíaca há 1 mês e há 20 dias estava apresentando febre; realizou ecocardiograma que evidenciou imagem sugestiva de endocardite de válvula mitral.

A recomendação para o tratamento da endocardite na faixa etária pediátrica é a antibioticoterapia por tempo prolongado e normalmente, a utilização da benzilpenicilina potássica ou ampicilina intravenosas por 4 semanas proporciona altas taxas de cura clínica (LIPHAUS et al., 2007).

No paciente com sepse por Gram-negativos, a terapêutica de escolha é a associação entre cloridrato de vancomicina e ceftriaxona sódica, com ou sem sulfato de ampicilina (CCIH, 2007).

Os antimicrobianos dos grupos do carbapenem (imipenem e meropenem triidratado) e das cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações têm sido propostos como monoterapia substitutiva da associação de aminoglicosídeo com beta-lactâmico para a sepse grave e choque séptico. Alguns antimicrobianos dos grupos das penicilinas de espectro estendido (associações com ticarcilina ou piperacilina), do monobactam (aztreonam) ou das quinolonas, podem ser utilizados como terapia empírica combinada (CARVALHO et al., 2003).

No paciente com fratura de crânio e colapso pulmonar (atelectasia em hemitórax E) foi utilizada a associação cloridrato de vancomicina e cefazolina sódica. A paciente necessitou de neurocirurgia devido a afundamento de crânio por trauma cranioencefálico grave, ficou intubada por 24 horas. O tratamento profilático na fratura exposta é a cefazolina sódica (CCIH, 2007).

Em um estudo sobre a realização de craniotomia sem tricotomia, foi utilizado com antibioticoterapia profilática a cefalotina, com taxa de infecção pós-operatória muito baixa (1,09%) (DVILEVICIUS et al., 2004).

No paciente com osteomielite aguda, o tratamento de escolha é a cefuroxima ou oxacilina associada a gentamicina (CCIH, 2007; LIMA, ZUMIOTTI, 2007). Os demais casos em que foi utilizada cloridrato de vancomicina já foram relatados.

No hospital estudado, os anti-infecciosos classificados como reserva terapêutica são liberados pela Farmácia mediante o envio da cópia da prescrição médica e um formulário contendo o nome do medicamento, sua dose, intervalo e via de administração, a duração provável do tratamento e a justificativa para o anti-infeccioso indicado. Este procedimento visa controlar o uso dos anti-infecciosos mais caros e os reservados para o uso em infecções causadas por patógenos resistentes, auxiliando, dessa forma, a promoção de seu uso racional. No entanto, percebe-se falha neste controle, uma vez que cinco pacientes utilizaram a cloridrato de vancomicina sem indicação apropriada para isso.

A ceftriaxona sódica foi utilizada para pneumonia bacteriana, pneumonia bacteriana e sepse e/ou derrame pleural, meningite bacteriana, apendicite aguda com abscesso peritoneal, pneumonia aspirativa, broncopneumonia, nefrite, meningite viral, celulite, mordedura de cão, fratura de mandíbula e púrpura alérgica. Segundo dados da CCIH (2007) a utilização da ceftriaxona sódica não é a conduta mais adequada para todas estas indicações. Em uma revisão sistemática da Cochrane foram analisados 25 estudos sobre o tratamento da celulite e não houve consenso sobre qual seria o melhor esquema terapêutico, nem se existe diferença significativa entre a via oral e a intravenosa para a administração de antibióticos (KILBURN et al., 2011). Outra revisão sistemática sobre a profilaxia com antibióticos para mordida de mamíferos não foi conclusiva a respeito da eficácia da antibioticoterapia na prevenção de infecção no local da mordida de cães e gatos (MEDEIROS et al., 2011).

Na pneumonia com derrame pleural, o tratamento preconizado pela CCIH (2007) é ampicilina (ou penicilina) associado ou não a claritromicina, como alternativa temos ceftriaxona sódica associada a claritromicina. Em relação à pneumonia aspirativa, o tratamento de escolha pela CCIH (2007) é ampicilina-sulbactam e a alternativa é fosfato de clindamicina associado a ceftriaxona sódica. O paciente com pneumonia e insuficiência respiratória aguda já havia feito uso de cefalexina antes da admissão, sem melhora do quadro, necessitando então de intubação orotraqueal e ventilação mecânica. O tratamento neste caso (CCIH, 2007) seria ampicilina-sulbactam e como alternativa, ceftriaxona sódica ou fosfato de clindamicina. Na pneumonite por aspiração meconial o paciente vinha recebendo ampicilina

associada a gentamicina há 4 dias, sendo substituídos por cloridrato de cefepima após o paciente apresentar febre e crises de cianose.

Uma revisão sistemática da Cochrane sobre o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade em crianças (PAC), em que foram analisados 27 estudos com 11.928 crianças, comparando a eficácia de vários antibióticos, concluiu que no tratamento ambulatorial em casos não complicados pode-se utilizar a amoxicilina; amoxicilina-clavulanato e cefpodoxima são alternativas de segunda linha. Em pacientes hospitalizados com pneumonia grave sem hipóxia, a amoxicilina oral ou a benzilpenicilina potássica intravenosa podem ser utilizadas. Em pacientes com pneumonia grave e hipoxemia, a associação penicilina/ampicilina e gentamicina é superior ao cloranfenicol. Outros fármacos disponíveis como segunda linha nestes casos são a ceftriaxona sódica, levofloxacina, amoxicilina-clavulanato e cefuroxima (KABRA et al., 2009).

O tratamento da meningite bacteriana em crianças até 5 anos é a ceftriaxona sódica, mas o paciente em questão tinha derivação ventrículo-peritoneal (DVP) e este foi o seu terceiro episódio de meningite; a neurocirurgia optou então por retirar a DVP, colocar uma derivação externa até a resolução da meningite e associar cloridrato de vancomicina e meropenem triidratado.

Em uma revisão sistemática comparou-se a utilização das cefalosporinas de terceira geração (ceftriaxona sódica e cefotaxima) e de antibioticoterapia convencional (penicilina/ ampicilina associada ou não ao cloranfenicol) no tratamento da meningite bacteriana e concluiu-se que não há diferenças clínicas significativas. Quando não for possível a utilização das cefalosporinas por motivos financeiros ou mesmo devido ao aumento da resistência bacteriana, a antibioticoterapia convencional produz resultados satisfatórios (PRASAD et al., 2009).

Estudos nacionais e mundiais demonstraram que o número de prescrições desnecessárias ou inadequadas dos antimicrobianos é muito elevado, além do uso através da automedicação. O uso em pediatria (até 10 anos de idade) está estimado em 30% da utilização humana. A utilização desmedida e injustificada tem levado a situações cada vez mais adversas devido à seleção de microrganismos multirresistentes. A literatura demonstra que existe relação direta entre o uso e os índices de resistência bacteriana, portanto, quanto mais utilizado, maiores serão os índices de resistência ao fármaco e menor será a eficácia dos mesmos (BRASIL, FTN 2010).

Visando coibir o uso inadequado dos antimicrobianos e reduzir os índices de resistência bacteriana no Brasil, a Anvisa publicou uma norma oficial em 28 de outubro de

2010, estabelecendo que os antimicrobianos só poderão ser vendidos aos consumidores mediante receita médica em duas vias, ficando uma delas retida no estabelecimento farmacêutico. A nova norma definiu também prazo de validade para as receitas que será de dez dias, devido às especificidades dos mecanismos de ação dos antimicrobianos (BRASIL, 2010).

6.1 Uso racional, uso *off label* de medicamentos e a padronização de medicamentos na URE-CHS

Muitos médicos ainda ignoram a existência de uma lista de medicamentos padronizados no hospital, o que pode estar propiciando o uso *off label* de medicamentos.

A elaboração de uma lista de medicamentos padronizados deveria levar em conta as características de atendimento do hospital (urgências, cirurgias eletivas etc); formas farmacêuticas compatíveis com a população a ser atendida (para crianças, por exemplo), diminuindo-se assim as chances de erros de administração; apresentação dos produtos em formas e embalagens que evitem o uso inadequado e facilitem a dispensação e o armazenamento e verificação da existência de evidências clínicas que favoreçam a escolha do medicamento (BRASIL, 1994).

A seleção de medicamentos para uma padronização deve levar em conta as necessidades da população atendida, incluindo medicamentos de comprovada eficácia, baseando-se as escolhas em ensaios clínicos que demonstrem efeito benéfico aos pacientes, como as metanálises.

A utilização de medicamentos não padronizados no hospital, de uso recente e custo elevado, como a nitazoxanida, pode demonstrar a falta de política hospitalar na padronização dos medicamentos e a influência da indústria na prescrição.

Conforme a Tabela 12, pode-se observar que, com exceção da nitazoxanida, todos os demais medicamentos prescritos aos pacientes constavam da lista de medicamentos padronizados do hospital. O mesmo não se aplica em relação à Rename 2010, pois vários medicamentos utilizados não contam da mesma, como o cloridrato de tramadol, o hidrato de cloral, o cloridrato de cefepima, o meropenem triidratado e a nitazoxanida.

Tais ocorrências sinalizam para a necessidade de uma revisão provável das faixas etárias mais indicadas para a utilização segura destes medicamentos no Brasil. Analisando-se os medicamentos licenciados no Brasil para uso pediátrico com restrição de faixa etária, conclui-se que o tratamento em crianças abaixo de 2 anos é extremamente

dificultado pela carência de evidências sobre segurança e eficácia de medicamentos nessa população.

Em relação ao uso racional dos medicamentos, verificou-se que houve uso apropriado em 56% dos casos, porém a dose e a frequência foram adequadas em 52 e 47% dos casos, respectivamente, para todos os medicamentos de uso mais prevalente. Os erros de medicação são comuns em pacientes pediátricos hospitalizados e dentre estes, os erros de dosagem são os mais frequentes, correspondendo a 28% do total de erros (KAUSHALL et al., 2004).

Conforme se pode observar nas Tabelas 5 e 6, o cloridrato de tramadol não é indicado para menores de 12 anos de acordo com a Anvisa; mesmo assim foi prescrito. A utilização do ibuprofeno nestes pacientes seria a conduta mais adequada, considerando-se os critérios de segurança e eficácia. Os antiinflamatórios não-esteróides que constam na padronização de medicamentos do hospital são o ácido acetilsalicílico (AAS) e o cetoprofeno, sendo este último o único com apresentação intravenosa; infelizmente muitas vezes esteve em falta no hospital, o que poderia ter motivado a prescrição do cloridrato de tramadol. A dipirona sódica, a claritromicina, o cloridrato de cefepima e o citrato de fentanila, embora tenham sua indicação aprovada pela Anvisa, não estavam adequadas à faixa etária prescrita.

Diversos trabalhos têm evidenciado as limitações de conhecimento de prescritores no que se refere a medicamentos, e apontado dentre os fatores responsáveis por essas limitações, deficiências no ensino da farmacologia clínica e da terapêutica nas escolas médicas (T JONG, 2003). Outros fatores também contribuem para isso, como a sobrecarga de trabalho desses profissionais, bem como o desinteresse pelos aspectos farmacêuticos dos tratamentos, além de uma atitude pouco crítica relacionada às informações veiculadas pelos laboratórios farmacêuticos (STEINBROOK, 2002).

A administração de medicamentos parenterais pode aumentar o risco de doenças iatrogênicas, particularmente de bacteremias e candidemias (CRNICH et al., 2002). Mais de 50% de todas as bacteremias epidêmicas hospitalares ou candidemias relatadas na literatura, entre 1965 e 1991, foram derivadas de algum tipo de acesso vascular (PHILLIPS, 2001).

A utilização racional dos medicamentos é pré-requisito para a prevenção e controle das infecções hospitalares (MILKOVICH, 2000; GUVEN et al., 2003).

Os riscos das crianças adquirirem infecção incluem fatores inerentes ao próprio paciente, como incipiente memória adquirida do sistema imunológico por contato com patógenos, condição nutricional, risco maior de infecções no primeiro ano de vida, e fatores

relativos à conduta no período de hospitalização, como número de procedimentos invasivos e período prolongado de internação (ELWARD et al., 2002).

A utilização da via parenteral para 92,6% dos medicamentos prescritos pode ser atribuída às características dos pacientes atendidos no hospital (universitário, de nível terciário), em sua maioria com doenças crônico-degenerativas e de alta complexidade. Outro fator significativo é que a população pediátrica, por suas próprias características, requer maior administração de medicamentos por via intravenosa, em comparação ao adulto, do que por outras vias mais comumente utilizadas como a intramuscular e oral. A baixa utilização da via intramuscular para administração dos medicamentos é explicável devido à pequena massa muscular das crianças, aproximadamente 38% menor que a do adulto. O fluxo sanguíneo muscular irregular também pode afetar a absorção de determinados fármacos em crianças (PETERLINI et al., 2003).

O número elevado de medicamentos parenterais prescritos por paciente exige da equipe de enfermagem dedicação de parte significativa do tempo de trabalho aos pacientes em terapia intravenosa. Esse número elevado de medicamentos prescritos desperta preocupações também em relação à segurança, pois é um fator significativo para o desenvolvimento de reações adversas aos medicamentos (SANTOS et al., 2006).

Na escolha da via de administração de medicamentos, deve-se considerar a adequação ao estado clínico do paciente e as características farmacocinéticas do medicamento (MARTINS et al., 2001). A administração do medicamento por via oral depende de existir apresentação pediátrica e da possibilidade de absorção pelo trato gastrintestinal, a qual pode estar prejudicada, e do quadro clínico, o qual pode impossibilitar a utilização (PETERLINI et al., 2003).

Muitas vezes os pacientes nos quais foi utilizada a via intravenosa estavam com quadro clínico muito grave, com aumento da frequência respiratória, intubados em ventilação mecânica ou inconscientes, o que não permitiu a utilização da via oral no serviço em estudo. Excetuando-se estes casos, os outros pacientes poderiam receber medicamentos por via oral, preferencialmente.

Outra dificuldade para a utilização da via oral em crianças é a dificuldade de deglutição de cápsulas ou comprimidos nas menores de seis anos. Alguns destes medicamentos são triturados ou rediluídos para administração, porém sem a realização de estudos que indiquem a validade e qualidade destes procedimentos, o que pode corroborar para o aumento da necessidade de se administrar medicamentos por via parenteral em crianças (NAHATA, 1999; COSTA et al., 2005; SOUZA et al., 2008).

Terapia sequencial é o termo empregado para designar a conversão do tratamento antimicrobiano por via intravenosa para a via oral, empregando o mesmo fármaco. Se a conversão ocorrer empregando outro fármaco da mesma classe farmacológica denomina-se terapia de transferência (*switch therapy*). Muitas vezes os termos são praticados de forma intercambiável porque são baseados no princípio de que a via oral como alternativa terapêutica tem eficácia comparável à via parenteral (LELEKIS et al., 2001).

Um número significativo de antimicrobianos de uso pediátrico possui formas farmacêuticas para uso oral e parenteral facilitando a terapia sequencial. Estes incluem penicilinas (com ou sem inibidores de beta-lactamase), macrolídeos, imidazólicos, cefalosporinas, sulfonamidas, trimetoprim e outros.

A implementação do programa de terapia sequencial envolve a comissão de controle de infecção hospitalar, a comissão de farmácia e terapêutica e o serviço de farmácia. Para o êxito do programa, recomenda-se que haja a definição prévia dos critérios e condições clínicas para a conversão para a via oral, baseadas em sólidas evidências científicas (MILKOVICH, 2000; LELEKIS et al., 2001; FOZ, 2003; SOUZA et al., 2008).

Outro problema colabora para o uso excessivo dos medicamentos por via intravenosa em crianças: a escassez de medicamentos desenvolvidos para uso pediátrico obriga, frequentemente, os prescritores à extrapolação de informações obtidas através de testes em adultos, bem como à adaptação de formulações inadequadas para essa faixa etária (KAUFFMAN, 1998; CHRISTENSEN et al., 1999; GRAVILOV et al., 2000; CUZZOLIN et al., 2003).

A existência de formas terapêuticas apropriadas facilita a administração e o cumprimento dos tratamentos e evita perdas desnecessárias, reduzindo os custos em saúde. Preparações líquidas são as mais adequadas para o uso em crianças, devido à facilidade de ajuste das doses e das características organolépticas, bem como pela facilidade na deglutição e administração (PEZZANI, 1993; 'T JONG, 2003).

Em termos globais, a OMS lançou em 2007 a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, acompanhada de um levantamento das necessidades de pesquisa nessa área, e de uma campanha cujo slogan, "Make Medicines Child Size", chama a atenção mundial para essa questão.

No Brasil ainda não existe uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, bem como também carecemos de uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria. É possível que a carência de produtos adequados para uso em

crianças seja um importante fator de risco de reações adversas e intoxicações medicamentosas no país, como ocorre em outras realidades (COSTA et al., 2009).

A promoção do uso racional de medicamentos em pediatria é uma tarefa complexa, cabendo a todos os envolvidos neste processo (pais, farmacêuticos, médicos, enfermeiros) uma participação ativa e constante para a melhoria da saúde da população a partir da utilização consciente dos benefícios gerados pelos fármacos.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da utilização de medicamentos na URE-CHS permitiu concluir que:

- houve predomínio de idade superior a 4 anos, com média de idade 4,5 anos, com mais de dois diagnósticos, envolvendo principalmente aparelho respiratório e digestório, que permaneceram em observação por mais de 24h, sendo posteriormente encaminhados para internação caracterizando perfil de gravidade destes pacientes. Foram paciente provenientes de UBS com renda familiar inferior a um salário mínimo;

- os pacientes foram polimedicados, (93% com mais de quatro medicamentos prescritos e 25% com mais de 10), isso significa 7,44 medicamentos/paciente, prescritos utilizando principalmente a via intravenosa. Fatores estes que predisõem aparecimento de Reações adversas. As suspeita de RAM, com nexos causal provável e classificadas como grau moderado, envolveram o sistema dermatológico, em três pacientes, quando utilizaram cloridrato de vancomicina ou ceftriaxona sódica;

- benzilpenicilina potássica, cefazolina sódica, cloridrato de tramadol, cloridrato de vancomicina, meropenem triidratado e dipirona sódica foram prescritos para indicações clínicas sem evidência de benefício, em mais de 80% dos pacientes desta amostra;

- cerca de 50% dos medicamentos foram prescritos de maneira inapropriada e com indicações de uso *off label*. Ressalta-se que o uso *off label* esteve mais relacionado a dose e frequência nos medicamentos prescritos;

- houve prescrição de medicamento não padronizado pelo hospital (nitazoxanida) e cinco medicamentos (hidrato de cloral, cloridrato de tramadol, nitazoxanida, cloridrato de cefepima e meropenem triidratado) não constam na Renome 2010.

Dados epidemiológicos de utilização de medicamentos em crianças são fundamentais, uma vez que os ensaios clínicos nesta faixa etária são limitados. O uso de medicamentos em unidades de emergência envolve conhecimento profundo por parte dos profissionais que lidam diretamente com o medicamento, sobretudo quanto ao intervalo de dose e indicações para uso em pediatria. Outro aspecto bastante relevante e preocupante é o uso de medicamentos fora de suas especificações registradas nos órgãos de vigilância sanitária, pois existe relação já demonstrada na literatura entre uso *off label* e o risco aumentado de efeitos adversos.

As suspeitas de RAM verificadas nesta amostra podem estar subestimadas, por desconhecimento quanto a detecção por parte da equipe clínica ou falta de uma política definida pelo Hospital quanto a um serviço de notificação realmente ativo neste setor. Vários

foram os fatores de risco para aparecimento de RAM detectados nesta amostra, polimedicação, uso elevado da via intravenosa, crianças com comorbidades, em idade lactente, além do uso não racional dos medicamentos prescritos. Ressalta-se aqui os antibióticos destinados a reserva terapêutica, como o cloridrato de vancomicina, que foi prescrita de forma indevida, aumentando o aparecimento de efeitos adversos e induzindo resistência bacteriana.

O panorama encontrado nesta amostra, pode estar refletindo um setor de emergência pediátrica que não padroniza a seleção de medicamentos, não tem protocolos clínicos definidos com critérios rígidos e baseados em condutas com grau de recomendação da melhor evidencia disponível e nem tão pouco, envolvem adequadamente os clínicos nestas decisões o que influenciaria diretamente a prescrição, diminuindo possíveis influências externas, falhas na formação continuada do profissional ou viés de condutas repassadas por hábitos errôneos de prescrição.

Este estudo reforça as recomendações de vários estudos brasileiros que defendem a melhora do nível educacional dos futuros prescritores e enfatizam a necessidade de educação permanente para os profissionais que já se encontram em atividade.

REFERÊNCIAS

- ALDERSON, P. et al. The albumin reviewers. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, issue 4, 2004. Oxford: Update Software.
- AQUINO, D. S. Por que o uso racional de medicamentos deve ser uma prioridade? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 733-736, 2008.
- ARNAU, J. M.; LAPORTE, J. R. Promoção do uso racional de medicamentos e preparação de guias farmacológicos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: Hucitec; Rio de Janeiro: Abrasco, 1989.
- ARRAIS, P. S. D. et al. Perfil da automedicação no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 31, n.1, p. 71-77, 1997.
- ARRAIS, P. S. D. Farmacovigilância: até que enfim no Brasil! **Saúde em Debate**. Londrina, n. 36, p. 76-80, 1996.
- _____. O uso irracional de medicamentos e a farmacovigilância no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 18, n. 5. p. 1478-1479, 2002.
- _____. **Medicamentos: consumo e reações adversas – um estudo de base populacional**. Fortaleza: Edições UFC, 2009.163p.
- ASEFFA, A.; YOHANNES, G. Antibiotic sensitivity patterns of prevalent bacterial pathogens in Gondar, Ethiopia. **East Afr Med J**, v. 73, p.69-73, 1996.
- BÄCKSTRÖM, M. et al. Utilization pattern of metamizole in northern Sweden and risk estimates of agranulocytosis. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, 11:239-245, 2002.
- BARROS, J. A. A. C. **Propaganda de medicamentos: atentado à saúde?** São Paulo: Hucitec-Sobravime, 1995. 222p.

BENJAMIN, D. K. et al. Peer-review publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. **JAMA**, v. 296, p. 1266-1273, 2006.

BECKHAUSER, G. C. Utilização de medicamentos na Pediatria: a prática de automedicação nas crianças por seus responsáveis. **Rev Paul Pediatr**, v. 28, n. 3, p. 262-268, 2010.

BERMUDEZ, J. A.Z.; BONFIM, J. R. A. **Medicamentos na reforma do setor saúde**. São Paulo: Sobravime, 1999, 239p.

BERQUÓ, L. S. et al. Utilização de medicamentos para tratamento de infecções respiratórias na comunidade. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n.3, p. 358-364, 2004.

BERTOLDI, A. D. et al. Utilização de medicamentos em adultos: prevalência e determinantes individuais. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n.2, p. 228-238, 2004.

BEST Pharmaceutical for Children Act, Pub. L. 107-9, 107 th Cong., jan. 4. Disponível em: <http://www.frwebgate.access.gpo.gov/cgi-bin/useftp.cgi?IPad-dress=162.140.64.88 & filename=publ109.107 & directory=/diske/wais/data/107_cong_public_laws> Acesso em ago. 2010.

BISSON, M. P. **Farmácia clínica & atenção farmacêutica**. São Paulo: Medfarma, 2003. p. 43-292.

BRASIL. Decreto nº 1018, de 01 de outubro de 1996. Regulamenta a Lei nº9.294, de 15 de julho de 1996, que dispõe sobre as restrições ao uso e à propaganda de produtos fumígenos, bebidas alcoólicas, medicamentos, terapias e defensivos agrícolas nos termos do §4º do art. 220 da Constituição. **Diário Oficial da União**, Brasília, 02 out 1996. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legis/decretos/2018-96.htm>> Acesso em: set. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Coordenação de Controle de Infecção Hospitalar; 1994. **Guia básico para farmácia hospitalar**. Brasília: Edição pela Divisão de Editoração Técnico-Científica/Coordenação de Documentação e Informação/Secretaria de Administração Geral/CDI/SAG/MS.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Ministério da Saúde. Resolução de Diretoria Colegiada RDC n. 115. **Aprova as diretrizes para o uso de albumina**. Diário Oficial da União 2004; 11 mai.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **CBM: Compêndio de Bulas de Medicamentos**. Brasília, DF: ANVISA, 2004-2005. 2v.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Rede Sentinela**. Ministério da Saúde, Brasil (2009). Disponível em: <http:// www.anvisa.gov.br.> Acessado em 12 abril 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Venda de antibióticos só poderá ocorrer com retenção da receita na farmácia (27/09/10)**. Disponível em: <http: www.portal.anvisa.gov.br> Acesso em jul. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Formulário Terapêutico Nacional**. 2ª ed. Brasília, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde.(DATASUS). **Proporção de internações hospitalares (SUS) por grupos de causas, Região Sudeste, São Paulo, 2008**. Disponível em: <http: www.datasus.gov.br> Acesso em: set. 2011.

BONATI, M.; IMPICCIATORE, P.; PANDOLFINI, C. Registering clinical trials. Register of clinical trials in children must be set up. **BMJ**, v. 320, p. 1339-1340, 2000.

BONATI, M. Epidemiologic evaluation of drug use in children. **J Clin Pharmacol**, v. 34, n. 4, p. 300-305, 1994.

BOOTS, I. et al. Stimulation programs for pediatric drug research – do children really benefit? **Eur J Pediatr**, n. 166, p. 849-855, 2007.

BRICKS, L. F. Uso judicioso de medicamentos em crianças. **J Pediatr** (Rio J), v. 79, p. 107-114, 2003.

BRICKS, L. F.; SIH, T. Medicamentos controversos em otorrinolaringologia. **J. Pediatr** (Rio J), v. 75, p. 11-22, 1999.

BRICKS, L. F.; LEONE, C. Utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.30, n.6, p. 527-535, 1996.

BRICKS, L. F.; LEONE, C. Terapêutica das infecções respiratórias agudas: problemas e desafios na melhoria das prescrições médicas. In: BENGUIGUI, I. **Investigações operacionais sobre o controle das infecções respiratórias agudas (IRA)**. Washington, D.C.: OPAS, p.101-108, 1997.

BRYCE, J. et al. WHO estimates of the causes of death in children. **LANCET**, v.365, p. 1147-1152, 2005.

BUNN, F.; ALDERSON, P.; HAWKINS, V. Colloid solution for fluid resuscitation. (Cochrane review). In: **The Cochrane Library**, issue 4, 2004. Oxford: Update Software.

CALDWELL, P. H. et al. Clinical trials in children. **LANCET**, v.364, p. 803-811, 2004.

CAMARGO A. L. **Reações Adversas a Medicamentos: uma coorte em hospital universitário**. 2005. 91p. Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas), Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.

CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C.; HEINECK, I. Adverse drug reactions: a cohort study at a university hospital. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 62, n.2, p.143-149, 2006.

CANCER THERAPY EVALUATION PROGRAM. **Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)**, version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS. Publish date: August 9, 2006. Disponível em: <<http://www.ctep.cancer.gov>>. Acesso em maio/2011.

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

CARVALHO-FILHO, E. T. et al. Iatrogenia em pacientes idosos hospitalizados. **Rev Saúde Pública**, v. 32, p. 36-42, 1998.

CASTILHO, L. S.; PAIXÃO, H. H.; PERINI, E. Prescrição de medicamentos de uso sistêmico por cirurgiões-dentistas, clínicos gerais. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 287-294, 1999.

CASTRO, C. G. S. O. **Estudos de utilização de medicamentos: noções básicas**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 90 p, 2000.

CASTRO, M. S. et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, n.5, p.553-558, 2002.

CECI, A. et al. Medicines for children licensed by the European Agency for the evaluation of medical products. **Eur J Clin Pharmacol**, v. 58, p. 495-500, 2002.

CHRISTENSEN, M. L.; HELMS, R. A.; CHESNEY, R. W. Is pediatric labeling really necessary? **Pediatrics**, v.104, p. 593-597, 1999.

CCIH. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar. CHS – Conjunto Hospitalar de Sorocaba. **Manual de condutas em antibioticoterapia**. Serviço de Controle de Infecção Hospitalar, 2007.

CIOMS WORKING GROUP IV. **Benefit-risk balance for marketed drugs: evaluating safety signals**. São Paulo: WHO, Geneva,, 160 p, 1998.

COELHO, H. L. et al. Sistema de Farmacovigilância do Ceará: Um Ano de Experiência. **Cad. Saúde Pub.**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 3, p. 631-640, 1996.

COELHO FILHO, J. M.; MARCOPITO, L. F.; CASTELO, A. Perfil de utilização de medicamentos por idosos em área urbana do nordeste do Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 38, n. 4, p. 557-564, 2004.

CONROY, S. et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatrics wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. **BMJ**, v. 320, p. 79-82, 2000.

CONROY, S.; Mc INTIRE, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off label drug use in neonates. **Arch Dis Child**, v. 80, p.142-144, 1999.

COSTA, P. Q.; LIMA, J. E. S.; COELHO, H. L. L. Medicamentos não-padronizados para uso em crianças: problemática da utilização em hospital pediátrico do SUS em Fortaleza-CE. In: CONGRESSO BRASILEIRO SOBRE USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS, 1., 2005, Porto Alegre. **Livro de resumos**. Porto Alegre: ANVISA/OPAS, 2005, p. 74.

_____. Carência de preparações medicamentosas para crianças no Brasil. **J Pediatr (RioJ)**, v.85,n.3, p.229-235, 2009.

CRNICH, C.J.; MAKI, D. G. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. I. Pathogenesis and short-term devices. **Clin Infect Dis.**, v. 34, n. 9, p. 1232-1242, 2002.

CROZARA, M. A. **Estudo do consumo de medicamentos em hospital particular**. 2001.133f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo.

CUNHA, M. C. N.; ZORZATTO, J. R.; CASTRO, L. L. C. Avaliação do uso de medicamentos na Rede Pública Municipal de Saúde de Campo Grande/MS. **Rev Bras Ciênc Farm**, São Paulo, v. 38, n.2, p. 215-227, 2002.

CUZZOLIN, L.; ATZEI, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in Paediatrics: a review of literature. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v.17, p. 125-131, 2003.

DANGOMAU, J.; EVREUX, J. C.; JOUGLARD, J. Méthode d' imputabilité des effects indésirables des médicaments. **Thérapie**, n. 33, p. 373-381, 1978.

DAVIES, D. M. **Textbook of Adverse Drug Reactions**. Oxford: Oxford University Press, 1987.

DAVIES, D. M.; FERNER, R. E.; GLANVILLE, H. Davies's textbook of adverse drug reactions. Londres: **Chapman & Hall Medical**, 1998, 5ª ed.

DEBRIX, I. et al. Clinical practice guidelines for the use of albumin: results of a drug use evaluation in a Paris hospital. **Pharm World Sci** , v. 21, p. 11-16, 1999.

DELLAERA, M. et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. **Pharmacy World & Science**, v.29, n.4, p. 361-367, 2007.

DEL MAR, C.; GLASZIOU, P. HAYEM, M. Are antibiotics indicated as initial treatment for children with acute otitis media? A meta - analysis. **BMJ**, v. 314, p. 1526-1529, 1997.

DEPARTMENT of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs: revision of “pediatric use” subsection in the labeling: final rule (21 CFR. part 201-Dec13, 1994). Disponível em:< http://www.fda.gov/Cder/pediatric/pediatric_rule1994.htm.> Acesso em out. 2010.

DIAS, M. F. **The Brazilian Pharmacovigilance Programme Uppsala Reports**, ed .18, abril 2002. Publicado por The Uppsala Monitoring Centre. Disponível em: < <http://www.who-umc.org/pdfs/ur18.pdf>> Acesso em mar. 2005.

DIAS, M. F. **Farmacovigilância no Brasil, 2005**. Disponível em: < <http://www.msd-brazil.com/salaconferencia/conf21/PT/teaula.htm>> Acesso em mar. 2005.

DOWELL, S. F. et al. Principles of judicious use of antimicrobial agents for pediatric upper respiratory tract infections. **Pediatrics**, v. 101, p. 163-165, 1998.

DOWELL, S. F. et al. Otitis media-principles of judicious use of antimicrobial agents. **Pediatrics**, v. 100, p. 165-171, 1998.

DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em Pediatria. **Acta Pediatr Port**, v. 39, p. 17-22, 2008.

DVILEVICIUS, A. E. et al. Craniotomia sem tricotomia. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, p. 103-107, 2004.

EDLAVITCH, S. A. Postmarketing surveillance methodologies. **Drug Intell Clin Pharm**, v. 22, n.1, p. 68-78, 1988.

ELWARD, M. A.; Mc GANN, K. A. Pediatric infection: steps to reduce nosocomial infections in children. **Infect Med**, v. 19, n. 9, p. 414-424, 2002.

EMEA. European Medicines Agency. Consultation paper “Better Medicines for Children”. CE ed. fev 2002, <http://www.pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/FEB/cd_pediatrics_enpdf> Acesso em nov. 2010.

EMEA. European Medicines Agency. The European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation (EMEA/ 17967/04) 11 julho 2007. Disponível em: <<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>> Acesso em out.2010.

EMEA. European Medicines Agency. Mandate, objectives and Rules of procedure for the CHMP Paediatric Working Party- EMEA/CHMP/49154/04, 21 October 2004. EMEA ed., 2004. Disponível em: <<http://www.emea.eu.int/pdfs/human/peg/491540en.pdf>> Acesso em out. 2009.

FARIAS, A. D. et al. Indicadores de prescrição médica nas Unidades Básicas de Saúde da Família no município de Campina Grande, PB. **Rev. Bras Epidemiol**, v. 10, n.2, p. 149-156, 2007.

FEBRAFARMA. Sufoco geral. **Revista Indústria Farmacêutica**, v. jan/fev., n. 4, 2004. Disponível em:< <http://www.febrafarma.org.br/areas.php?area=pu&secao=18&modulo=matérias>> Acesso em: nov. 2010.

FIOL, F. S. D. et al. Perfil de prescrições e uso de antibióticos em infecções comunitárias. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.43, n.1, p.68-72, 2010.

FONSECA, M. R. C. C.; FONSECA, E.; BERGSTEN-MENDES, G. Prevalência do uso de medicamentos na gravidez: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 36, p. 205-212, 2002.

FOOD and Drug Administration Modernization Act of 1997, Pub. L. 105-15, 105th Cong. (nov.21, 1997). Disponível em:< <http://www.fda.gov/cder/guidance/105-115htm#SEC%20111>> Acesso em ago. 2010.

FOZ, E. Pharmacy – administered IV to oral therapeutic interchange program: development, implementation and cost – assessment. **Hosp Pharm**, v. 38, n.5, p. 444-452, 2003.

GADOMSKI, A. M. Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. **Pediatr Infect Dis**, v.12, p. 115-120, 1993.

GILMAN, J.; GAL, P. Pharmacokinetics and pharmacodynamic data collection in children and neonates. **Clin Pharmacokinet**, v. 23,n. 1, p. 1-9, 1992.

GIROTTO, E.; SILVA, P. V. A prescrição de medicamentos em um município do Norte do Paraná. **Rev Bras Epidemiol**, v.9, n.2, p. 226-234, 2006.

GONÇALVES, A. C. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**, v. 30, n.2, p. 177-182, 2009.

GOODMAN & GILMAN'S. **The Pharmacological Basis of Therapeutics**. New York: Mc Graw Hill, 1996.

GRAVILOV, V. et al. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. **Isr Med Assoc J**, v.2, p. 595-597, 2000.

GUVEN, G. S.; UZUN, O. Principles of good use of antibiotics in hospitals. **J Infect Control**, v.53, p. 91-96, 2003.

HAAK, H. Padrões de consumo de medicamentos em dois povoados da Bahia (Brasil). **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.23, n. 2, p.143-151, 1989.

HEDENMALM, K.; SPIGSET, O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dypirone (metamizole). **Eur J Clin Pharmacol**, v.58, p.265-274, 2002.

HEINECK, I.; CAMARGO, A. L.; FERREIRA, M. B. C. Reações adversas a medicamentos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L.; FERREIRA, M. B. C. **Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional**. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. p. 73-85.

HENSLEY, S. Prescriptions costs become harder to swallow. Providers and payers get a big dose of reality with explosive spending and patient demand for new drugs. **Mod Health**, Chicago, v.29, n.23, p.30-34, 1999.

HIRKEY, H. Therapeutic orphans. **J Pediatr**, v.72, p.119-120, 1968.

HOREN, B.; MONTASTRUC, J.; LAPEYRE - MESTRE, M. Adverse drug reaction and off label drug use in paediatric outpatients. **Br J Clin Pharmacol**, v.54, p.665-670, 2002.

International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. **JAMA**, v. 256, p. 1749-1757, 1986.

JONG, G. W. et al. A survey of the use of off - label and unlicensed drugs in a Dutch Children's Hospital. **Pediatrics**, v. 108, p. 1089-1093, 2001.

KABRA, S. K.; LODHA, R.; PANDEY, R. M. Antibiotics for community-acquired pneumonia in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, issue 8, art. n° CD 004874, 2011.

KATZUNG, B. G. Aspectos especiais da farmacologia geriátrica. In: _____. **Farmacologia básica & clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 244-251.

KAUFFMAN, R. E.; KEARNS, G. L. Pharmacokinetic studies in pediatric patients. **Clin Pharmacokinet**, v. 23, p.10-29, 1998.

KAUSHALL, R. et al. Pediatric medication errors: what do you know? What gaps remain? **Ambulatory Pediatrics**, v.4, n.1, p.73-81, 2004.

KILBURN, S. A. et al. Interventions for cellulitis and erysipelas. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, issue 8, art. n° CD 004299, 2011.

KIMLAND, E. et al. Problems and off-label drug treatment in children as seen at a Drug Information Centre. **Eur J of Pediatrics**, v. 166, p. 527 - 532, 2007.

KLASCO R. K. editor. DRUGDEX System [Database on the Internet]. Greenwood Village (Colorado): Thomson Micromedex; 1974-2010. Disponível em <<http://www.periodicos.caps.gov.br>>. Acesso em jan. 2011.

KUHN, M. M. Intravenous therapy. In: _____ **Pharmacotherapeutics: a nursing process approach**. 4ª ed. Philadelphia, FA DAVIS, 1998, p.1033-1050.

LACERDA, E. et al. O papel da Vigilância Sanitária na Informação sobre medicamentos por meio eletrônico. II SIMPÓSIO BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA SANITARIA. I SIMPÓSIO PAN-AMERICANO DE VIGILÂNCIA SANITARIA SIMBRAVISA. Caldas Novas, 21 a 24 de novembro 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/index/htm>>. Acesso em mar. 2005.

LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 1989, 293p.

LAPORTE, J. R.; CAPELLÀ, D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G. **Principios de epidemiología del medicamento**. Barcelona: MASSON-SALVAT: 1993, p. 95-110.

LE GRAND, A.; HOGERZEIL, H. V.; HAAJER-RUSKAMP, F. M. Intervention in rational use of drugs: a review. **Health Policy and Planning**, v.14, n.2, p. 89-102, 1999.

LEKA, T.; ABADIR, M. Prescribing pattern of analgesic drugs in 13 rural and regional hospitals of Ethiopia. **Ethiop J Health Dev**, v. 4, p.15-30, 1990.

LELEKIS, M.; GOULD, I.M. Sequential antibiotic therapy for cost containment in the hospital setting: why not? **J Infec Control**, v. 48, p.249-257, 2001.

LENZ, W. Thalidomide: facts and inferences. In: LAPORTE, J. R.; TOGNONI, G.; ROSENFELD, S. **Epidemiologia do medicamento: princípios gerais**. São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 1989, p.43-55.

LIMA, A. L. L. M.; ZUMIOTTI, A. V. Osteomielites - um desafio multiprofissional. **Prática Hospitalar**, n. 52, p. 11-16, 2007.

LIPHAUS, B. L. et al. Aneurisma micótico abdominal e embolia cerebral associados à endocardite infecciosa em paciente com doença valvar reumática crônica. **Arq Bras Cardiol**, v. 88, p. e7-e9, 2007.

LOYOLA, A. I. F. et al. Prevalência e fatores associados a automedicação: resultado do projeto Bambiú. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v.36, n.1, p. 55-62, 2002.

MAGALHÃES, P. V. S. et al.. Revisão sistemática e metanálise do uso de procinéticos no refluxo gastroesofágico e na doença do refluxo gastroesofágico em Pediatria. **Rev Paul Pediatr**, v.27, n. 3, p. 236-242, 2009.

MAHMUD, S. D. P. et al. Assistência farmacêutica: ações de apoio à qualidade assistencial. **Infarma**, v. 18, n. 7, p. 24-26, 2006.

MALGOR, L.; VALSECIA, M. **Farmacocinética y farmacodinâmica em Pediatria**. SEFH 2000. Disponível em:< <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap4.pdf>>. Acesso em: nov. 2010.

MANAGEMENT SCIENCES FOR HEALTH (MSH). **Managing drug supply**. 2ed. Connecticut: Kumarian Press, 1997.

MARTINS, M. A. Infecções no paciente pediátrico e no adolescente. In: **Manual de Infecção Hospitalar: epidemiologia, prevenção e controle**. 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. Cap. 22, p. 237-261.

Mc INTYRE, J. et al. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. **Arch Dis Child**, v.83, p. 498-501, 2000.

Mc ISAAC, W. et al. Reflexions on a month in the life of the Ontario Drug Benefit Plain. **Canadian Medical Association Journal**, v. 150, p. 473-477, 1994.

MEDEIROS, I.; SACONATO, H. Profilaxia com antibiótico para mordida de mamíferos.(Revisão Cochrane). In: Resumos de Revisões Sistemáticas em Português, **The Cochrane Library**, art. n.º CD0001738-PT, 2011.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Rev Ass Med Brasil**, v.47, p. 332-337, 2001.

MELLO JR., J. F. Diretrizes brasileiras de rinosinusites. **Rev Bras Otorrinolaringol**, v.74, p.1-59, 2008.

MELO, D. O.; RIBEIRO, E.; STORPIRTIS, S. A importância e a história dos estudos de utilização de medicamentos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.42, n.4, out./dez., p. 475-485, 2006.

MENGUE, S.S. et al. Uso de medicamentos por gestantes em seis cidades brasileiras. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 35, n. 5, p.415-420, 2001.

MILKOVICH, G. The role of hospital pharmacist in cost control and antibiotic. **Intern J Antimicrobial Agent**, v.16, n.3, p. 291-194, 2000.

MEYBOOM, R.H. et al .Principles of signal detection in pharmacovigilance. **Drug Saf** .v.16, n.6, p. 355-365, 1997.

MOORE, T. J. et al. Reported adverse drug events in infants and children under 2 year of age. **Pediatrics**, v.110, p.e 53, 2002.

MORRIS, P.; LEACH, A. Antibiotics for persistent nasal discharge (Rhinossinusitis) in children. **Cochrane Database Syst Rev**, v. 4, CD 001094, 2002.

MOSENI, G.B.G. et al. Avaliação da qualidade do uso de medicamentos em idosos. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 33, n.5, p. 437-444, 1999.

NAHATA, M. C. Lack of pediatric drug formulations. **Pediatrics**, v.104, n.3, p. 607-609, 1999.

NARANJO, C. A. et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. **Clin Pharm Ther**, v.46, p.239-245, 1981.

NASCIMENTO, M. C. **A centralidade do medicamento na terapêutica contemporânea.** 2002, 138p. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2002.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; SOUZA-MARQUES, H. H. Recomendação da Sociedade Brasileira de Pediatria para antibioticoterapia em crianças e adolescentes com pneumonia comunitária. **Rev Panam Salud Publica**, v.15, n. 6, p.380-387, 2004.

NELSON, B. I. IMS HEALTH Forecasts 7.8 percent annual growth in key Latin America Pharmaceutical Markets through 2005. Disponível em:<
http://www.imshealth.com/ims/portal/front/articleC/0,2777,6266_3665_1003659,00.html>.
Acesso em: jul. 2010.

NOBLAT, A. C. B. et al. Prevalência de admissão hospitalar por reação adversa a medicamentos em Salvador, BA. **Rev Ass Med Bras**, v.57, n.1, p.42-45, 2011.

NOVAK, E.; ALLEN, P. J. Prescribing medications in Pediatrics: concerns regarding FDA approval and pharmacokinetics. **Pediatric Nursing**, v.33, n.1, p.64-70, 2007.

O' BRIEN, K. L. et al. Acute sinusitis – principles of judicious use of antimicrobial agents. **Pediatrics**, v.101, p.174-177, 1998.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Perspectivas Políticas de la OMS sobre medicamentos. La farmacovigilancia: garantía de seguridad em el uso de los medicamentos.** Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2004.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Departamento de Medicamentos Essenciais e Outros Medicamentos. **A Importância da Farmacovigilância.** Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **WHO Model List of Essential Medicines for Children.** 3rd list. Ginebra: Organização Mundial da Saúde, 2011. Disponível em: <<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>> Acesso em: set. 2011.

OPAS. ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. **Termo de referência para reunião do grupo de trabalho: Interface entre a Atenção Farmacêutica e Farmacovigilância.** Brasília: OPAS, 2002.

O'SULLIVAN, T. L. et al. Prospective evaluation of red man syndrome in patients receiving vancomycin. . **J. Infect Dis**, v.168, p. 773-776, 1993.

PANDOLFINI, C. BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **Eur J Pediatr**, v.164, p. 552-555, 2005.

PASSIANOTTO, M. M. et al. Estudo de utilização de antimicrobianos de uso restrito no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo empregando doses diárias definidas. **Rev Med HU-USP**, São Paulo, v.8, n.1, p.5-12, 1998.

PEPE, V. L. E. **Estudo sobre a prescrição de medicamentos em uma unidade de atenção primária**, 1994. Dissertação (Mestrado). Instituto de medicina Social da UERJ, Rio de Janeiro, 1994.

PEREIRA, M. G. Qualidade dos serviços de saúde. In: _____ **Epidemiologia: teoria e prática**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 1995, p.538-560.

PEREIRA, F. S. et al. Automedicação em crianças e adolescentes. **J Pediatr (Rio J)**, v.83, n.5, p.453-458, 2007.

PETERLINI, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãos de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Rev Latino-Am. Enfermagem**, v.11, n.1, p.88-95, 2003.

PETRAMALE, C. A. **Rede de Hospitais Sentinelas**. II Oficina sobre Uso Seguro e Vigilância de Medicamentos em Hospitais. Período: 7 a 10 de abril de 2002. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/oficinas/oficina_2/programa.htm > Acesso em: mar. 2005.

PEZZANI VALENZUELA, M. Manejo de medicamentos en lactentes y niños. In: GONZÁLEZ ZANINI, R.(Ed.) **Fundamentos de farmácia clínica**. Santiago: Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas de la Universidad de Chile, 1993, p. 253-263.

PFÄFFENBACH, G.; CARVALHO, O. M.; BERGSTEN-MENDES, G. Reações adversas a medicamentos como determinantes da admissão hospitalar. **Rev Assoc Med Bras** , n. 48, p. 237-241, 2002.

PHILLIPS, L. D. **Manual de Terapia Intravenosa**. 2 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, 2001, 551p.

PORTELA, A.; S. et al. Prescrição médica: orientações adequadas para o uso de medicamentos? **Ciência & Saúde Coletiva**, v.15, n.3, p. 3523-3528, 2010.

PRASAD, K. et al. Third generation cephalosporins versus conventional antibiotics for treating acute bacterial meningitis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, issue 8, art. n° CD0001832, 2009.

RAHKMANINA, N. Y.; ANKER, J. N. Pharmacological research in Pediatrics: from neonates to adolescents. **Advance Drug Delivery Reviews**, v. 58, p. 4-14, 2006.

REFLECTION Paper on Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products. CE ed., June 2002. Disponível em: <<http://www.pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/june/over-child.pdf>>. Acesso em nov. 2010.

Regulamento (CE) N° 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) N° 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) n° 726/2004. CE ed. 12 de dezembro de 2006. Disponível em: <<http://www.ec.europa.eu/enterprise/pharmaceutical/paediatrics/index.htm>>. Acesso em: out. 2010.

REMÉDIOS: a solução é simples. **O Estado de São Paulo**, São Paulo, 20 jul. 1999. Caderno A, p.3.

REMOHI, M. J. T. et al. Costs related to inappropriate use of albumin in Spain. **Ann Pharmacother**, v. 34, p. 1198-1205, 2000.

RIBEIRO, E. **Avaliação do uso de um instrumento educativo para solicitação de albumina humana em um hospital universitário de São Paulo**. 2002. 186p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

ROBERTS, I. et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. (Cochrane Review). In: **The Cochrane Library**, issue 4, 2004. Oxford: Update Software.

ROBERTS, R. et al. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. **JAMA**, v.290, p.905-911, 2003.

ROCCHI, F. et al. The European paediatric legislation: benefits and perspectives. **Italian Journal of Pediatrics**, v.36, n.56, p. 1-7, 2010.

ROSENSTEIN, N. et al. The common cold – principles of judicious use of antimicrobial agents. **Pediatrics**, v.101, p.181-184, 1998.

Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. BNF for children. London: **BMJ Publishing**, 2007.

ROZENFELD, S., RANGEL, I. T. M. A farmacovigilância. **Cad. Saúde Pública**, v.4, n.3, p. 336-341, 1988.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para discussão e perspectivas. Rio de Janeiro: **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 2, p. 237-263, abr-jun, 1998.

RUDAN, I. et al. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. **Bull World Health Organ.**, v.82, p. 895-903, 2004.

RUDAN, I. et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. **Bull World Health Organ.**, v. 86, p. 408-416, 2008.

SANDERS, S. et al. Antibiotics for acute otitis media in children. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, issue 8, art n° CD000219, 2011.

SANTEL, J. P. Projecting future drug expenditures. **Am J Health-Syst Pharm**, Bethesda, v.15, n.57 (2), p.129-138, 2000.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v.15, p.635-640, 2006.

SANTOS, D. B. et al. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brasil. **Eur J Clin Pharmacol**, v.64, p.1111-1118, 2008.

SCHENKEL, E. P. **Cuidado com os medicamentos**. Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2ª ed., 1996.

SCHRAG, S. et al. Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: a randomized trial. **JAMA**, v.286, p.49-56, 2001.

SCHWARTZ, B. Pharyngitis – principles of judicious use of antimicrobial agents. **Pediatrics**, v.101, p.171-174, 1998.

SHIRKEY, H. Therapeutic orphans. **J Pediatr**, v. 72, p. 119-120, 1968.

SILVÉRIO, M. S.; LEITE, I. C. G. Qualidade das prescrições em município de Minas Gerais: uma abordagem farmacoepidemiológica. **Rev Ass Med Bras**, v. 56, n. 6, p. 675-680, 2010.

SIMÕES, M. J. S.; FARACHE FILHO, A. Consumo de medicamentos em região do estado de São Paulo (Brasil). **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 22, n.6, p. 494-499, 1988.

SMYTH, R. L.; WEINDLING, A. M. Research in children: ethical and scientific aspects. **Lancet**, v.354 (suppl.2), p. SII21-SII24, 1999.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS; ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD DA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE. **O que é uso racional de medicamentos?** São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 2001, 128p.

SOMERAI, S. B.; DEGNAN, D. R. Drug prescribing in pediatrics :challenges for quality improvement. **Pediatrics**, v.86, p. 782-784, 1990.

SOUZA, M.C.P. et al. Estudo de utilização de medicamentos parenterais em uma unidade de internação pediátrica de um hospital universitário. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.44, n.4, out. / dez., p.675-682, 2008.

SOUZA, N. R. et al. Sistema de Notificação Voluntária de Reações Adversas a Medicamentos no Ceará. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS. 4., Curitiba, *Anais...* Curitiba, 1997, p.108.

SOUZA, N. R. Farmacovigilância e Regulação do Mercado de Medicamentos. II SIMPÓSIO BRASILEIRO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. I SIMPÓSIO PAN-AMERICANO DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA SIMBRAVISA. Caldas Novas, 21 a 24 de novembro 2004. 2004 a. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/eventos/index/htm>>. Acesso em mar. 2005.

SOUZA, N. R. et al. Farmacovigilância: uma nova experiência com uma rede de hospitais sentinela. VI CONGRESSO BRASILEIRO DE EPIDEMIOLOGIA. Recife, 19 a 23 de junho de 2004. 2004b. Disponível em: < http://www.anvisa.gov.br/farmacovigilancia/trabalhos/posters/congresso_epidemiologia1pdf> Acesso em: jul. 2005.

SPINKS, A.; GLASZIOU, P. P.; DEL MAR, C. B. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: **The Cochrane Library**, issue 8, art. n° CD000023, 2011.

STEINBROOK, R. Testing medication in children. **N Engl J Med**, v.347, n.18, p.1462-1469, 2002.

STEPHENSON, T. The medicines for children age in the UK. **British J Clin Pharmacol**, v.61, n.6, p.716-719, 2006.

STRÖM, B. L. What is pharmacoepidemiology? In: STRÖM, B. L. (org.), **Pharmacoepidemiology.**, 3ª ed, Chichester: John Wiley & Sons, 2000. p.3-15.

TEIXEIRA, J. J. V.; LEFÈVRE, F. A prescrição medicamentosa sob a ótica do paciente idoso. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.35, n.2, p.207-213, 2001.

THE European paediatric initiative: History of the Paediatric Regulation (EMEA/17967/04) 11 julho 2007. Disponível em :

<http://www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>. Acesso em: out. 2010.

T' JONG, G. W. et al. Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age. **Eur J Clin Pharmacol**, v.58, p.701-705, 2003.

TURNER, S.; NUNN, A. J.; CHOONARA, I. Unlicensed drug use in children in the UK. **Pediatric Perinat Drug Ther**, v.1, p.152-155, 1997.

TURNER, S. et al. Adverse drug reactions to unlicensed and off label-drugs on paediatric wards: a prospective study. **Acta Paediatr**, v.88, p.965-968, 1999.

UMC. THE UPPSALA MONITORING CENTRE. The Uppsala Monitoring Centre & WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, 2005. Disponível em: < <http://www.who-umc.org/umc.html>. Acesso em: abr. 2009.

VERMEULEN, L. C. et al. A paradigm of consensus: the University Hospital Consortium Guidelines for the use of albumin, nonprotein colloid, and crystalloid solutions. **Arch Intern Med**, v. 155, p. 373-379, 1995.

VIDOTTI, C. C. F. et al Sistema brasileiro de informação sobre medicamentos - SISMED. **Cad Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 16, n.4, p.1121-1126, 2000.

VILARINO, J. F. et al. Perfil da automedicação em município do Sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.32, n.1, p.43-49, 1998.

WALLACE, M. R.; MASCOLA, J. R.; OLDFIELD, E. C. Red man syndrome: incidence, etiology, and prophylaxis. **J Infect Dis**, v.164, p. 1180-1185, 1991.

WALLERSTEIN, R. D.; GONDT, P. K.; KASPER, C. K. State wide study of chloramphenicol and aplastic anemia. **JAMA**, v.208, p.2045, 1969.

WEIDERPASS, E. et al. Epidemiologia do consumo de medicamentos no primeiro trimestre de vida em centro urbano do Sul do Brasil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v.32, n.4, p.335-344, 1998.

WIFFEN, P. J. et al. Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. **Bandolier extra**, June 2002. Disponível em: <<http://www.ebandolier.com>>. Acesso em jun. 2010.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. International drug monitoring: the role of national centres. Technical Report Series n°498. Geneva, World Health Organization, 1972.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The rational use of drugs. Report of the Conference of Experts. Ginebra, OMS, 1985.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION/UPPSALA MONITORING CENTRE (WHO/UMC). Guidelines for Setting up and Running a Pharmacovigilance Centre, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Report of the WHO expert committee on national drug policies – Contribution to updating the WHO guidelines for developing national drug policies, WHO – Oslo, 1988. Apud: SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS; ACCIÓN INTERNACIONAL PARA LA SALUD DA AMÉRICA LATINA Y EL CARIBE. **O que é uso racional de medicamentos?** São Paulo: HUCITEC-ABRASCO, 2001, 128p.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. The importance of pharmacovigilance – Safety monitoring of medicinal products. A Short History of Involvement in Drug Safety Monitoring by WHO, v.2, p.7, 2002.

WHO. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Make medicines child size. Disponível em: <http://www.who.int/childmedicines/en>. Acesso em: out. 2010.

APÊNDICE A

DADOS DEMOGRÁFICOS E ANTECEDENTES FAMILIARES

- a) Idade materna (em anos): _____
- b) Nº de pessoas que residem com o paciente: _____
- c) Estado civil: () casada () viúva () solteira () desquitada () outros
- d) Escolaridade materna:
 () sem instrução () menos de 1 ano () ignorado
 () 1 ano () 2 anos () 3 anos () 4 anos
 () 5-7 anos () 8 anos () 9-11 anos () 12 anos ou mais
- e) Local de residência: () Sorocaba () Região
- f) Renda per capita familiar:
 () sem rendimento () < um salário-mínimo (SM)
 () 1-5 SM () 6-10 SM () 11-20 SM () > 20 SM
 () não sabe
- g) Hábitos e vícios maternos:
 () tabagismo () etilismo () drogas ilícitas
 () nega
- h) Antecedentes Patológicos Familiares:
 () Hipertensão Arterial () Pneumonia
 () Tuberculose Pulmonar () Diabetes Mellitus
 () Asma Brônquica () não sabe () nega
- i) Frequência de utilização de medicamentos na criança antes da admissão:
 () diária () 1-3 vezes/sem () 4-6 vezes/sem
 () não sabe () ocasionalmente
- j) Quem recomenda o uso de medicamentos na criança: () médico () pais
 () por conta própria () farmacêutico
 () parente () amigo () outros () não sei
- k) De que forma os medicamentos são adquiridos na farmácia?
 () com receita () sem receita () não sei
- l) Qual o serviço de saúde mais utilizado pela criança:
 () Programa de Saúde da Família () Unidade Básica de Saúde
 () Hospital () Pronto-Atendimento () não sabe () consultório privado
- m) Antecedentes familiares relacionados a RAM: () Sim () Não
- n) Quais familiares têm antecedentes relacionados a RAM:
 () mãe () pai () irmão (ã) () tio (a)
 () avô (ó) () não sabe

FICHA DE ANAMNESE

- 1) Data: / / 2) Iniciais do paciente: _____
- 3) Sexo: () F () M 4) Data de nascimento: / /
- 5) Peso (Kg) na consulta: _____
- 6) Diagnóstico principal (CID-10) e co-morbidades: _____

- 7) Evolução clínica: _____

- 8) Alterações no tratamento: _____

- 9) Internação anterior: () Sim () Não
- 10) Internação anterior por RAM: () Sim () Não
- 11) Usou medicamentos antes da admissão: () Sim () Não
- 12) Se sim, quantos? _____
- 13) Admitido devido a RAM: () Sim () Não
- 14) Necessidade de internação: () Sim, quantos dias? _____ () Não
- 15) Tempo de espera para consulta: _____
- 16) Tempo de permanência no setor: () 4-12h () 12-24h () > 24h

APÊNDICE B

Apêndice B - Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Código	CID-10	Diagnóstico específico	N	% (100)
A00-A09		Infecção intestinal bacteriana	1	1
	Doenças infecciosas intestinais	Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa	3	3
		Subtotal	4	4
A30-A49		Septicemia	1	1
	Outras doenças bacterianas	Infecção bacteriana	1	1
		Coqueluche	1	1
		Subtotal	3	3
A80-A89	Infecções virais do Sistema Nervoso Central	Meningite viral	2	2
		Subtotal	2	2
B00-B09	Infecções virais caracterizadas por lesões de pele	Varicela sem complicações	1	1
		Subtotal	1	1
B65-B83	Helminthíases	Ascariíase com complicações intestinais	1	1
		Subtotal	1	1
B85-B89	Pediculose, acaríase e outras infestações	Pediculose	1	1
		Subtotal	1	1
D50-D89		Anemia falciforme com crise	1	1
	Doenças do sangue e dos órgãos hematopoiéticos	Anemia crônica	1	1
		Anemia por deficiência de ferro	3	3
		Subtotal	5	5
D65-D69	Defeitos da coagulação, púrpura e outras afecções hemorrágicas	Púrpura alérgica	1	1
		Subtotal	1	1

(continua)

Apêndice B-(continuação) Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Código	CID-10	Diagnóstico específico	N	% (100)
E00-E90		Obesidade	1	1
		Diabetes Mellitus insulino – dependente	1	1
	Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas	Hiperplasia adrenal	1	1
		Desnutrição	1	1
		Subtotal	4	4
E70-E90	Distúrbios metabólicos	Desidratação	1	1
		Subtotal	1	1
G00-G99		Meningite bacteriana	3	3
	Doenças do Sistema Nervoso	Epilepsia	8	8
		Enxaqueca	2	2
		Subtotal	13	13
I26-I28	Doença cardíaca pulmonar e da circulação pulmonar	Cardiopatia pulmonar	1	1
I30-I52		Miocardite em doenças virais	1	1
	Outras formas de doença do coração	Cardiomiopatia dilatada	1	1
		Endocardite de valva	1	1
		Subtotal	3	3
I80-I89	Doenças das veias, dos vasos e dos gânglios linfáticos	Trombose venosa	1	1
J00-J99		Pneumonia	17	17
	Doenças do Aparelho Respiratório	Pneumonia aspirativa	1	1
		Bronquite aguda	3	3

(continua)

Apêndice B-(continuação) Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Código	CID-10	Diagnóstico específico	N	% (100)
J00-J99	Doenças do Aparelho Respiratório	Insuficiência respiratória aguda	2	2
		Infecção aguda das vias aéreas inferiores	1	1
		Derrame Pleural	5	5
		Asma	4	4
		Bronquiolite aguda	5	5
		Rinite alérgica	2	2
		Broncopneumonia	3	3
		Atelectasia	1	1
		Laringite aguda	1	1
		Doença das amídalas e das adenóides	1	1
		Sinusite aguda	1	1
				Subtotal
K35-K38	Doenças do Apêndice	Apendicite aguda com abscesso peritonal	5	5
K40-K46	Hérnias	Hérnia inguinal unilateral	1	1
K55-K63	Outras doenças dos intestinos	Pólipo do cólon	1	1
		Diarréia funcional	2	2
		Volvo	1	1
		Subtotal	4	4
K65-K67	Doenças do peritônio	Aderências peritonias	1	1
L00-L08	Infecções da pele e do tecido subcutâneo	Celulite	1	1
		Abscesso cutâneo	1	1

(continua)

Apêndice B-(continuação) Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Código	CID-10	Diagnóstico específico	N	% (100)
L50-L54	Urticária e eritema	Urticária	2	2
M86-M90	Outras osteopatias	Osteomielite	1	1
N10-N16	Doenças túbulo-renais intersticiais	Nefrite túbulo-intersticial aguda	1	1
P05-P08	Transtornos relacionados com a gestação e o crescimento fetal	Recém-nascido de pré-termo	1	1
P20-P29	Transtornos respiratórios e cardiovasculares específicos do período perinatal	Asfixia ao nascer	1	1
		Aspiração neonatal de mecônio	1	1
P35-P39	Infecções específicas do período perinatal	Septicemia do RN devida a anaeróbios	1	1
P50-P61	Transtornos hemorrágicos e hematológicos do feto e do recém-nascido	Doença hemorrágica do feto e do recém-nascido	1	1
Q00-Q07	Malformações congênicas do sistema nervoso	Hidrocefalia	5	5
		Espinha bífida	2	2
		Agenesia do corpo caloso	1	1
		Síndrome de Dandy-Walker	1	1
		Subtotal	9	9
Q20-Q28	Malformações congênicas do aparelho circulatório	Comunicação interventricular	3	3
		Estenose congênita da valva pulmonar	1	1
		Hipoplasia da aorta	1	1
		Subtotal	5	5

(continua)

Apêndice B-(continuação) Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Código	CID-10	Diagnóstico específico	N	% (100)
Q90-Q99	Anomalias cromossômicas não classificadas em outra parte	Síndrome de Down	1	1
R10-R19	Sintomas e sinais relativos ao Aparelho Digestório e ao abdome	Náusea e vômitos	6	6
		Dor abdominal e pélvica	20	20
		Subtotal	26	26
R50-R69	Sintomas e sinais gerais	Choque Hipovolêmico	1	1
S00-S09		Trauma cerebral difuso	3	3
	Traumatismos da cabeça	Fratura do crânio ou dos ossos da face	3	3
		Contusão da pálpebra	1	1
		Fratura de mandíbula	1	1
		Subtotal	8	8
S30-S39	Traumatismos do abdome, do dorso, da coluna lombar e da pelve	Contusão da parede abdominal	2	2
		Traumatismo do rim	1	1
S50-S59	Traumatismos do cotovelo e do antebraço	Fratura da extremidade superior do cúbito	2	2
S70-S79	Traumatismos do quadril e da coxa	Fratura do fêmur	1	1
S80-S89	Traumatismos do joelho e da perna	Fratura da diáfise da tibia	1	1
		Subtotal	5	5
T00-T07	Traumatismos envolvendo múltiplas regiões do corpo	Traumatismos múltiplos não-especificados	3	3

(continua)

Apêndice B-(continuação) Frequência dos diagnósticos dos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan.-ago. 2010.

Código	CID-10	Diagnóstico específico	N	% (100)
X20-X29	Contato com plantas e animais venenosos	Contato com escorpiões	1	1
W20-W49	Exposição a forças mecânicas inanimadas	Impacto causado por objeto lançado projetado em queda	1	1
W50-W64	Exposição a forças mecânicas inanimadas	Mordedura provocada por cão	3	3
W65-W74	Afogamento e submersão acidentais	Afogamento e submersão	1	1

APÊNDICE C

Apêndice C – Medicamentos prescritos (N=100 prescrições) aos pacientes pediátricos atendidos pela URE-CHS, Sorocaba, SP, jan - ago. 2010.

Sistema	ATC	Fármaco	N (100)	% (100)
Sangue e órgãos hematopoiéticos	Antagonista da vitamina K (B01AA)	varfarina	1	1
	Anti-hemorrágico (B02B)	fitomenadiona	2	2
	Preparações com ferro (B03A)	sulfato ferroso	2	2
		albumina 20%	4	4
		bicarbonato de Na 8,4%	1	1
		concentrado de hemácias	8	8
		glicose 50%	68	68
		cloreto potássio 19,1%	68	68
	Substitutos do sangue e soluções de perfusão (B05)	sulfato magnésio 10%	1	1
		cloreto sódio 20%	15	15
		plasma fresco	3	3
		soro fisiológico 0,9%	80	80
		soro glicosado 5%	66	66
		soro glicosado 10%	1	1
		Subtotal	315	315
Vacinas e imunobiológicos	Imunobiológicos (J06A)	soro antiescorpiônico	1	1
		vacina anti-rábica	1	1
		vacina anti-varicela	1	1
	Vacinas (J07B)	vacina contra hepatite B	1	1
		Subtotal	4	4

ANEXO A

ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a), da pesquisa- “Caracterização de Reações Adversas a Medicamentos em um Pronto-Socorro de Pediatria da cidade de Sorocaba - RAMSO”, no caso de concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, poderá desistir de participar e retirar o seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição. Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação.

NOME DA PESQUISA: “Caracterização de Reações Adversas a Medicamentos em um Pronto-Socorro de Pediatria da cidade de Sorocaba - RAMSO”.

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Profª Drª Luciane Cruz Lopes.

ENDEREÇO: Rua Gomes Carneiro, 570, apto 141, Centro, Piracicaba-SP, CEP 13400-530.

TELEFONE: (19) 97818441.

PESQUISADORES PARTICIPANTES: Médica Soraya Ayres Pedroso.

PATROCINADOR: Não tem.

OBJETIVO: verificar a ocorrência de possíveis eventos adversos aos medicamentos utilizados com maior frequência pelas crianças atendidas neste serviço.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: o cuidador (a) responsável pelo paciente será entrevistado pela equipe pesquisadora para que os dados clínicos e sócio-econômicos sejam obtidos; as prescrições médicas e exames laboratoriais serão anotados em fichas apropriadas e então será verificada a ocorrência de possíveis eventos adversos relacionados aos medicamentos utilizados pelos pacientes, a fim de se promover um uso racional dos medicamentos em benefício da saúde das crianças atendidas e melhor utilização dos recursos disponíveis.

RISCOS E DESCONFORTOS: Considerando-se a possibilidade, apesar de remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, sejam eles físicos, psíquicos, morais ou intelectuais, os pesquisadores arcarão com a devida reparação civil nos termos indicados nos artigos 186.197 e 944CC/2002. Como voluntário você pode retirar o trecho de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

BENEFÍCIOS: na há previsão de benefícios diretos para os participantes, mas esta participação contribuirá para melhora na qualidade da atuação da equipe médica e farmacêutica para todos os usuários do serviço.

CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Os voluntários participarão do projeto sem remuneração, apenas colaborando para o desenvolvimento da pesquisa científica, não há riscos e nem motivos para indenização dos voluntários. Mas caso haja algum motivo relacionado ao projeto que possa implicar em ônus ao sujeito da pesquisa, essa será arcada pelo pesquisador.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões ou publicações científicas, no entanto você não será identificado, preservando assim sua privacidade.

ASSINATURA DO PESQUISADOR RESPONSÁVEL: _____

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

Eu, _____, RG/CPF _____ declaro que li as informações contidas nesse documento, fui devidamente informado(a) pelo pesquisador(a) – Soraya Ayres Pedroso, RG: 24199661-2, dos procedimentos que serão utilizados, riscos e desconfortos, benefícios, custo/reembolso dos participantes, confidencialidade da pesquisa, concordando ainda em participar da pesquisa. Foi-me garantido que posso retirar o consentimento a qualquer momento, sem que isso leve a qualquer penalidade. Declaro ainda que recebi uma cópia desse Termo de Consentimento. Para qualquer pergunta sobre os meus direitos como participante deste estudo ou se penso que fui prejudicado pela minha participação, posso entrar em contato com o Comitê em Ética em Pesquisa da PUCSP pelo telefone (15)32129900.

LOCAL E DATA:

Sorocaba, ____ de _____ 2009.

Como voluntário você pode retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

NOME E ASSINATURA DO SUJEITO OU RESPONSÁVEL (menor de 21 anos) :

(Nome por extenso)

(Assinatura)

Este formulário foi lido para

(nome do paciente) em ____/____/____(data) pelo

(nome do pesquisador) enquanto eu estava presente.

(assinatura da testemunha)/ nome da testemunha/ data

ANEXO B



Universidade de Sorocaba

1

Sorocaba, 28 de outubro de 2009.

Protocolo CEP Nº: 019/09

Projeto de Pesquisa: “Caracterização de reações adversas a medicamentos em um Pronto Socorro de Pediatria da Cidade de Sorocaba - RAMSO”.

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes

Pesquisadores Participantes: Soraya Ayres Pedroso

Parecer Consubstanciado CEP – Uniso

- Aprovado**
- Aprovado com Recomendação**
- Pendente**
- Reprovado**

O projeto de pesquisa intitulada “**Caracterização de reações adversas a medicamentos em um Pronto Socorro de Pediatria da Cidade de Sorocaba - RAMSO**”, pertencente a área do conhecimento “Ciências da saúde – Área de farmácia”, sob responsabilidade da Profa. Dra. Luciane Cruz Lopes, vinculado à Universidade de Sorocaba e portanto, submetido ao CEP-Uniso, encontra-se adequadamente elaborado visto cumprir com todas às exigências constantes na Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 do Conselho Nacional de Saúde, órgão ligado ao Ministério da Saúde.

O projeto ora apresentado é uma dissertação de mestrado e tem por objetivo investigar as suspeitas de Reações Adversas aos Medicamentos (RAM) no Pronto Socorro de Pediatria do Conjunto Hospitalar de Sorocaba com vistas a subsídios ao programa de farmacovigilância desse hospital. A amostra será de 300 sujeitos que estiverem usando o serviço nos seis meses de sua realização. As características deles como sujeitos é ser funcionário do setor ou paciente de 0 a 12 anos e seu cuidador



Universidade de Sorocaba

2

responsável. Somente serão considerados sujeitos, os participantes que estiverem por mais de 4 horas internados.

Os autores propõem utilizar pesquisa quantitativa, realizada através de entrevista com os cuidadores, análise dos prontuários médicos e na ficha de anamnese; os relatórios médicos, da enfermagem e os dados laboratoriais. A análise será feita através do algoritmo de Naranjo et al. (1981) para estabelecer a causalidade entre o fármaco e a suspeita de reação adversa; as suspeitas de RAM serão notificadas a ANVISA. A análise estatística dos dados obtidos será realizada com auxílio do programa EPIINFO™.

O projeto não apresenta risco para os participantes.

O projeto não contará com o patrocínio de qualquer natureza, sendo sua execução de responsabilidade do pesquisador e Instituição que o abriga, nesse caso a Universidade de Sorocaba.

Os pesquisadores envolvidos no projeto estão devidamente identificados, sendo estes os responsáveis pela coleta dos dados, que ocorrerá mediante assinatura, por parte dos sujeitos da pesquisa, de termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Tal documento encontra-se adequadamente elaborado, cumprindo com as exigências realizadas pela Resolução 196/96, apresentando linguagem clara e objetiva, objetivos e procedimentos da pesquisa em curso, riscos e desconfortos esperados, além de informar sobre a não remuneração pela participação no estudo. Também garante o sigilo das informações fornecidas.

Frente ao exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Sorocaba (CEP-Uniso), considera não haver nada que desabone o referido projeto a aprovação. Projeto APROVADO.

Prof^a. Dr^a. Renata Lima
Coordenadora do CEP – UNISO

Obs.: Entregar relatório final no em ago./2010.

ANEXO C

ANEXO C - ALGORITMO DE NARANJO ET AL (MODIFICADO)

Perguntas	Sim	Não	Não se sabe
1. Existem estudos prévios sobre esta reação?	+1	0	0
2. A reação adversa ocorreu após a administração do medicamento?	+2	-1	0
3. O paciente melhora quando o medicamento é retirado ou quando se administra um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação reaparece quando se readministra o medicamento?	+2	-1	0
5. Excluindo o uso de medicamentos, existem outras causas capazes de determinar o surgimento da reação?	-1	+2	0
6. A reação reaparece ao se administrar um placebo?	-1	+1	0
7. O medicamento foi detectado no sangue ou em outros líquidos orgânicos, em concentrações consideradas tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais intensa quando se aumentou a dose, ou menos intensa quando a dose foi reduzida?	+1	0	0
9. O paciente já apresentou alguma reação semelhante ao mesmo medicamento ou a um fármaco similar?	+1	0	0
10. A reação adversa foi confirmada por meio de alguma evidência objetiva?	+1	0	0

Tipo de Reação
Definida (provada)
Provável
Possível
Duvidosa (condicional)

FICHA DE AVALIAÇÃO FINAL

1. O paciente em questão apresentou suspeita de RAM: () Sim () Não
2. Nº de medicamentos associados às reações adversas: _____
3. Classificação da suspeita de RAM : _____
4. Nome do medicamento associado à suspeita de reação adversa:

Conduta quando há suspeita de RAM:
a) suspensão prematura do medicamento suspeito ()
b) substituição do medicamento suspeito ()
c) redução da dose do medicamento suspeito ()
d) aumento do intervalo horário do medicamento suspeito ()
e) prescrição de sintomático ()
f) prescrição de medicamento antagonista ()