

**Universidade de São Paulo
Faculdade de Saúde Pública**

**O uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia
Intensiva Pediátrica**

Francimar Leão Jucá

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública, na forma de turma especial Doutorado Interinstitucional (Dinter) da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do Acre para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientador Prof. Dr.: Nicolina Silvana Romano-Lieber

Co-orientador Prof. Dr: Ionar Cilene Cosson

São Paulo

2016

Revisada

O uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

Francimar Leão Jucá

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Faculdade de Saúde Pública, na forma de turma especial Doutorado Interinstitucional (Dinter) da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal do Acre para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de Concentração: Serviços de Saúde Pública

Orientador Prof. Dr.: Nicolina Silvana Romano-Lieber

Co-orientador Prof. Dr: Ionar Cilene Cosson

São Paulo

2016

Revisada

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte

Catálogo da Publicação
Biblioteca/CIR: Centro de Informação e Referência em Saúde Pública
Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo
Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Leão Jucá, Francimar

- O uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica / Francimar Leão Jucá; orientadora Nicolina Silvana Romano-Lieber; co-orientadora Ionar Cilene Cosson. -- São Paulo, 2016.
91 p.

Tese (Doutorado) -- Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, 2016.

1. uso off-label . 2. crianças hospitalizadas. 3. antimicrobianos . 4. medicamentos. I. Romano-Lieber, Nicolina Silvana , orient. II. Cosson, Ionar Cilene , co orient. III. Título.

Dedico esse trabalho aos meus pais.

Tudo o que sou hoje devo a eles que sempre me incentivaram a ser uma pessoa de bem.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço ao Grande Arquiteto do Universo. Sem sua permissão nada disso teria acontecido.

Aos meus filhos que me apoiaram com muita paciência quando precisei privá-los de minha companhia em momentos de estudo em casa ou em São Paulo.

À minha orientadora, professora Nicolina, não tenho palavras para dizer o quanto sou grata pela sua paciência, calma e mansidão e reconheço sua brilhante habilidade e inteligência na arte de orientar.

À minha co-orientadora, professora Ionar Cosson, amiga desde a época do Mestrado. Sempre parceira e uma auxiliadora na construção deste trabalho.

À toda equipe de coordenação, professores, técnicos e demais profissionais USP/UFAC

Aos meus bolsistas de Iniciação Científica: Suyane Valadares, Jessica Araújo e Sammuell Cavalcante que desempenharam um excelente trabalho nas revisões bibliográficas. Em especial, a Suyane Valadares. Pessoa que Deus colocou em meu caminho para me auxiliar na coleta do banco de dados. Desse trabalho, nasceu uma linda amizade e um reconhecimento por sua brilhante inteligência.

Aos meus amigos em São Paulo que me deram suporte nos momentos que precisei. Em nome deles, cito a querida Edna Hirano que sempre abriu as portas de sua casa como um refúgio, um abrigo, além de maravilhosos conselhos nas horas de solidão e saudades de casa.

Aos meus amigos em Rio Branco que estavam sempre por perto, me dando força e cuidando dos meus filhos na minha ausência. *In memoriam* minha querida amiga Amélia Pereira, perda recente...

Aos meus colegas de turma. Cada um contribuiu em algum momento da minha formação, seja com assuntos diretamente ligados ao meu trabalho ou ainda com apoio moral nas horas de angústia. Em especial, Andreia Brilhante que além de trabalharmos juntas, dividimos muitas emoções em todos os sentidos. Uma pessoa jovem, de uma maturidade ímpar e como o próprio nome diz: Brilhante!

O paciente é reduzido ao papel de objeto que se conserta, mesmo que não tenha qualquer possibilidade de sair da oficina – esqueceram-se de que ele poderia ser uma pessoa a quem se ajudaria a curar, ou a capengar a seu modo na natureza.

Ivan Illich

JUCÁ, F L. O uso de antimicrobianos em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Tese. (Doutorado Interinstitucional em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e Universidade Federal do Acre, São Paulo, 2016.

Introdução: O uso de formas farmacêuticas inadequadas à pediatria, também conhecido como uso *off-label*, pode levar a uma terapia medicamentosa insegura. No ambiente hospitalar, em especial nas Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica, há alta prevalência de prescrições com medicamentos não apropriados para crianças, entre eles os antimicrobianos, devido à gravidade das infecções, o estado crítico dos pacientes internados, a maior realização de procedimentos invasivos e uma maior incidência de bactérias resistentes. Em geral, o uso de antimicrobianos em crianças, bem como dos demais grupos farmacológicos, tem sido baseado principalmente em extrapolações e adaptações do uso em adultos, informações obtidas de raros estudos observacionais e consensos de especialistas na área. Devido ao estado crítico dos pacientes, as complexas terapias envolvendo antimicrobianos nem sempre são feitas de forma adequada, podendo trazer prejuízos à saúde dos pacientes e contribuir, ainda, para a resistência bacteriana.

Objetivo: Avaliar a incidência do uso de antimicrobianos em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. **Método:** Estudo do tipo transversal realizado na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do município de Rio Branco, Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015. A amostra foi composta por 246 crianças de zero a onze anos de idade, internadas com quaisquer patologias. Foram analisadas as prescrições das primeiras 24 horas. Pesquisou-se o uso *off label* de antimicrobianos e potenciais interações medicamentosas com esses medicamentos. **Resultados:** Duzentas e trinta e uma crianças (93,9%) receberam a prescrição de pelo menos um antimicrobiano. O antimicrobiano mais prescrito foi a ceftriaxona. Em média, cada paciente recebeu dois antimicrobianos. Em 66,8% dos casos, houve uso *off-label*, sendo a dose prescrita superior ao recomendado em 41%, dos casos. Em 56% das prescrições havia pelo menos uma potencial interação medicamentosa envolvendo antimicrobianos. Ampicilina e gentamicina foram os antibióticos que mais se envolveram em interações. **Conclusões:** a alta frequência do uso *off-label* e interações medicamentosas potenciais envolvendo antimicrobianos foi confirmada neste estudo. Tratar crianças como adultos pequenos pode expor esses pacientes a eventos adversos a medicamentos que comprometem a segurança desse grupo específico de pacientes. Isso aponta para a necessidade de equipes multidisciplinares trabalharem em conjunto e serem estimuladas a realizar mais estudos que garantam a segurança do uso de medicamentos na pediatria

Descritores: uso *off-label*, crianças, hospital, antimicrobianos, medicamentos

JUCÁ, F L. The use of antimicrobials in a Pediatric Intensive Care Unit. Thesis. (Doctoral thesis) – Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo e Universidade Federal do Acre, São Paulo, 2016.

Introduction: The use of inadequate dosage forms for pediatrics, also known as off-label use, may lead to unsafe drug therapy. In the hospital environment, especially in Pediatric Intensive Care Units, there is a high prevalence of prescriptions with drugs not suitable for children, among them antimicrobial agents, due to the severity of the infections, the critical state of the hospitalized patients, more accomplishment of invasive procedures and a higher incidence of resistant bacteria. In general, the use of antimicrobials in children, as well as other pharmacological groups, has been based mainly on extrapolations and adaptations of the use in adults. This information was obtained from rare observational studies and consensus of specialists in the area. Due to the critical condition of patients, the complex therapies involving antimicrobial agents are not always adequately done, which may cause harm to the patients' health and also contribute to bacterial resistance. **Objective:** To evaluate the incidence of antimicrobial use in patients hospitalized in a Pediatric Intensive Care Unit. **Method:** A cross-sectional study conducted at the Pediatric Intensive Care Unit of the municipality of Rio Branco, Acre, from August 2014 to July 2015. The sample consisted of 246 children from zero to eleven years old and hospitalized with any pathologies. The prescriptions of the first 24 hours were analyzed. The use of off-label antimicrobials and potential drug interactions with these drugs was investigated. **Results:** Two hundred and thirty-one children (93.9%) received the prescription of at least one antimicrobial. The most commonly prescribed antimicrobial agent was ceftriaxone. On average, each patient received two antimicrobials. In 66.8% of cases, there was an off-label use, with the prescribed dose being higher than recommended in 41% of the cases. In 56% of prescriptions there was at least one potential drug interaction involving antimicrobials. Ampicillin and gentamicin were the antibiotics most involved in interactions. **Conclusions:** the high frequency of off-label use and potential drug interactions involving antimicrobials was confirmed in this study. Treating children as young adults may expose these patients to adverse drug events that compromise the safety of this particular group of patients. That points to the need for multidisciplinary teams to work together and be encouraged to carry out more studies that ensure the safety of use of medication in pediatrics.

Keywords: off-label use, children, hospital, antimicrobials, drugs

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	14
	1.1 – CRIANÇAS E MEDICAMENTOS	14
	1.2 – UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E USO DE ANTIMICROBIANOS	18
	1.3 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	19
2.	JUSTIFICATIVA	22
3.	OBJETIVOS	23
4.	MATERIAL E MÉTODO	24
	4.1 – LOCAL DO ESTUDO	24
	4.2 – POPULAÇÃO DO ESTUDO	25
	4.3 – CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	26
	4.4 - AMOSTRA	26
	4.5 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
	4.6 – CRITÉRIO DE EXCLUSÃO	27
	4.7 – COLETA DE DADOS	27
	4.8 – DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
	4.9 – ANÁLISE DOS DADOS	30
	5.0 – ASPECTOS ÉTICOS	34
5.	RESULTADOS	35
6.	DISCUSSÃO	48
	6.1 – CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA	48
	6.2 - USO DE ANTIMICROBIANOS	49
	6.3 - USO OFF-LABEL	52
	6.4 – INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	59
	6.5 – LIMITAÇÕES DO ESTUDO	62
	6.6 – CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO	62
7.	CONCLUSÕES	63
8.	REFERENCIAS	64
	ANEXOS	75
	ANEXO 1 – INSTRUMENTO PARA A COLETA DE DADOS	75
	ANEXO 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	81
	ANEXO 3 – PARECER CONSUBSTANCIADO CEP - UFAC	85
	ANEXO 4 – SELEÇÃO DE MEDICAMENTOS DA UNIDADE	88
	CURRICULO LATTES	108

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características demográficas da população internada na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança, Rio Branco – Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015.....	35
Tabela 2: Antimicrobianos mais prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança, Rio Branco – Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015.....	38
Tabela 3: Número de antimicrobianos por prescrição de crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança, Rio Branco – Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015.....	39
Tabela 4: Fatores que caracterizam o uso <i>off-label</i> de antimicrobianos prescritos a pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015, de acordo com as referencias brasileiras*....	40
Tabela 5. Combinação de fatores que caracterizam o uso off-label em prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015.....	40
Tabela 6. Prescrições com s Interações Medicamentosas Potenciais (IMP), por faixa etária em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015.....	41
Tabela 7. Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) mais frequentemente encontradas envolvendo antimicrobianos nas prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015.....	43
Tabela 8. Gravidade e documentação das Potenciais Interações Medicamentosas encontradas nas prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015, segundo Micromedex®.....	46
Tabela 9. Gravidade e documentação das Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) e seus efeitos, encontradas mais frequentemente nas prescrições de crianças internadas, em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015.	47

Lista de figuras e Quadros

Figura 1. Fluxograma de delineamento do estudo.....	29
Figura 2. Modelo de Classificação <i>Anatomical Therapeutic Chemical Code</i> (ATC)	31
Figura 3. Doenças mais frequentes de internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, agosto de 2014 a julho de 2015.....	36
Figura 4. Principais grupos de antimicrobianos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, agosto de 2014 a julho de 2015, segundo classificação ATC*.....	37
Figura 5. Características da doses de antimicrobianos prescritas a pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, 2015, de acordo com a literatura*.....	41
Figura 6. Distribuição entre o número de medicamentos prescritos e o número de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) em prescrições de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, 2015.....	42

Siglas utilizadas

AEMPS – Agência Espanhola de Medicamentos e Produtos Sanitários

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ATC - Anatomical Therapeutic Chemical Code

BNFC - British National Formulary for Children

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CEP – Comitê de Ética e Pesquisa

CNS - Conselho Nacional de Saúde

EA – Eventos Adversos

EC – Ensaio Clínico

EMA - European Medicines Agency

FDA - Food and Drug Administration

FTN - Formulário Terapêutico Nacional

HC - Hospital da Criança

HUERB - Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco

IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IBP – Inibidores da Bomba de Prótons

ISMP - Instituto para práticas Seguras no Uso dos Medicamentos

IM – Interações Medicamentosas

IMP - Interações Medicamentosas Potenciais

MBH - Maternidade Bárbara Heliodora

MPP – Medicamento Potencialmente Perigoso

MS – Ministério da Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

PDCO – Comitê de Pediatria

PIP – Plano de Investigação Pediátrica

PNM - Política Nacional de Medicamentos

RAM – Reação Adversas a Medicamentos

RENAME – Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SASMC – Serviço de Atenção à Saúde da Mulher e da Criança

SCIH – Serviço de Controle de Infecção Hospitalar

SPSS - Statistical Package for the Social Science for Personal Computer

SUS - Sistema Único de Saúde

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCE- Traumatismo Crânio Encefálico

UFAC - Universidade Federal do Acre

UPA - Unidades de Pronto Atendimento

URM – Uso Racional de Medicamentos

UTI - Unidade de Terapia Intensiva

UTIPm – Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica mista

UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

UTIP - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - CRIANÇAS E MEDICAMENTOS

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Brasil possui uma população de 190 milhões de pessoas, dos quais 60 milhões têm menos de 18 anos de idade, o que equivale a quase um terço de toda a população de crianças e adolescentes da América Latina e do Caribe. No Acre, a população, segundo o censo de 2010, é de cerca de 734 mil pessoas, dos quais 324.000 são de menores de 18 anos (IBGE, 2010).

No Brasil, o Ministério da Saúde (MS), através do Formulário Terapêutico Nacional (FTN), classifica a população pediátrica como: recém-nascidos prematuros, recém-nascidos a termo (0 a 28 dias), lactentes (> 28 dias a 1 ano e 11 meses), pré-escolar (2 a 6 anos e 11 meses), escolar (7 a 11 anos) e adolescentes (12 aos 16 a 18 anos, dependendo da região).

Essa classificação se faz necessária devido às mudanças substanciais que acompanham o desenvolvimento em cada fase do crescimento, em que alterações fisiológicas podem influenciar a efetividade, a segurança e os regimes posológicos de medicamentos usados pela população infantil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a).

Grande parte dos medicamentos utilizados com frequência entre gestantes, crianças e idosos não possui estudos de segurança para estas faixas etárias e condições fisiológicas. Em revisão de literatura feita por ROBERTS *et al.* (2003) sobre as informações de medicamentos submetidas aos FDA, 50% a 75 % dos medicamentos usados em pediatria não têm estudos apropriadamente conduzidos para essa população. Isso faz com que as crianças fiquem mais expostas a efeitos adversos e reações de toxicidade importantes, devendo a prescrição e administração de medicamentos ser ainda mais criteriosa e cética (LEITE *et al.*, 2008).

Essa realidade, no Brasil, se deve, também, à Resolução 466, do Conselho Nacional de Saúde (CNS, 2012), que aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e coloca as crianças na condição de vulnerabilidade. Além dessas limitações éticas, também limitações legais e econômicas excluem esses indivíduos de ensaios

clínicos (EC) para o desenvolvimento de novos medicamentos (MEINERS e BERGSTEN-MENDES, 2001).

Devido a essas restrições, a prática do uso de medicamentos em crianças tem sido baseada principalmente em extrapolações e adaptações do uso em adultos, por meio de cálculos matemáticos, informações obtidas de raros estudos observacionais, consensos de especialistas e poucos ensaios clínicos realizados com essa população (STEPHENSON, 2006).

Esta prática comum não contribui para o Uso Racional de Medicamentos (URM) proposto pela Organização Mundial de Saúde (OMS), segundo o qual há URM quando os pacientes recebem medicamentos apropriados para suas condições clínicas, em doses adequadas às suas necessidades individuais, por um período adequado e ao menor custo para si e para a comunidade (WHO, 1985). Conceito semelhante também é proposto pela Política Nacional de Medicamentos (PNM) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998a). O URM se estrutura em múltiplas esferas disciplinares e exige esforço coletivo (ROZENFELD, 2008) inclusive junto à população pediátrica.

Segundo 'T JONG *et al.* (2002), muitos fármacos usados para tratar crianças hospitalizadas, ou não estão licenciados para uso em crianças ("*sem licença ou unlicensed*") ou são prescritos fora dos termos da licença do produto ("*off label* ").

Os medicamentos classificados como não padronizados ou *off label*, “fora do rótulo”, “não apropriado”, “sem licença”, apresentam ampla prevalência em prescrições de pediatria. Eles são prescritos de forma diferente daquela preconizada na bula, com relação à faixa etária, dose, frequência, apresentação do fármaco (solubilização de comprimidos), via de administração ou indicação para uso na infância (CARVALHO *et al.*, 2003).

É estimado que o uso *off-label* no Brasil, seja maior que 90% em pediatria, enquanto em adultos esse uso varia entre 7,5% e 40% das prescrições (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a). O termo *off-label* é usado para referir-se ao uso diferente do aprovado em bula ou ao uso do produto não registrado no órgão regulatório de Vigilância Sanitária no país, que no Brasil, é a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) (ANVISA, 2005).

O uso *off-label* engloba diversas situações de utilização, diferentes das registradas, e está mais presente em algumas situações clínicas, como oncologia na pediatria, idosos e gestantes, dadas as impossibilidades já citadas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a).

Na prática, de acordo com CARNEIRO e COSTA (2013), existem dois tipos de prescrição *off-label*:

- o primeiro envolve a utilização de um fármaco com indicação para uma patologia específica numa outra patologia completamente diferente. Um exemplo é a utilização de um antiepilético no tratamento da dor neuropática;

- o segundo é a utilização do medicamento fora das especificações aprovadas (p. ex. o caso do sildenafil, aprovado para a disfunção erétil, mas utilizado em hipertensão pulmonar em neonatologia). Nesse caso, também se encaixam doses, posologias, idade e uso diferente do indicado nas referências.

Para crianças, o médico deve considerar variáveis farmacocinéticas e farmacodinâmicas, o que eleva a complexidade do cuidado farmacológico nas prescrições médicas para este grupo.

A prescrição médica é um documento que sumariza a atitude médica e a expectativa da terapêutica medicamentosa. A análise de uma prescrição promove a base para sua revisão e desenvolve medidas para o uso racional dos fármacos (HINRICHSEN, 2009).

Por essa razão, faz-se necessário que equipes de saúde trabalhem em conjunto para utilizar da forma mais segura e vantajosa possível o uso de medicamentos nesses pacientes (SAAVEDRA-S *et al.*, 2008). Isso possibilita todo o cumprimento terapêutico evitando riscos de eventos adversos (EA), erros de cálculos nas diluições e uso de excipientes incorretos, que podem levar esses pacientes até mesmo ao risco de morte (SCHIRM *et al.*, 2003).

LOUREIRO *et al.* (2013) mostram que 45,8% dos pacientes receberam, em algum momento da internação hospitalar, especialidade farmacêutica prescrita de modo *off-label* em relação à indicação prescrita e 23,3% receberam alguma especialidade não licenciada para uso pediátrico.

A ausência de medicamentos em formulações adequadas, inclusive de antimicrobianos, para uso em crianças e adolescentes, foi observada por GONÇALVES *et al.* (2009), em estudo feito em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de Belo Horizonte, no qual 97,2% dos medicamentos analisados foram considerados inadequados para a utilização em recém-nascido prematuro, 82,5% inadequados para recém-nascidos a termo e 68,1% inadequados para

lactentes. Essa carência leva a manipulações inseguras comprometendo a segurança terapia medicamentosa.

Essa é uma realidade mundial, afirmam COSTA *et al.* (2009) e com base nela, em 2006, a Organização Mundial de Saúde (OMS) reuniu as partes interessadas em compartilhar informações e identificar as áreas onde era necessário mais trabalho relacionado ao tema, visando buscar melhorias para o acesso a medicamentos para crianças, bem como o seu uso racional (WHO, 2007).

A partir dessa ação, a Agência europeia reguladora de medicamentos - *European Medicines Agency* (EMA) tem estimulado ensaios clínicos pediátricos, por meio do Regulamento 1901/2006 (EMA, 2016). Ela impõe às companhias farmacêuticas, através da regulação, que as mesmas realizem todos os estudos necessários para gerar dados suficientes sobre a segurança e eficácia, para pediatria, de novos e antigos medicamentos, antes de obter a autorização para sua comercialização.

No Reino Unido, uma rede de pesquisa sobre medicamentos para crianças desenvolveu um formulário terapêutico especializado (*British National Formulary for Children*, BNFC) e, em termos globais, a OMS lançou, nesse mesmo ano, 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 Medicine Child Size*, chama a atenção mundial para essa questão (WHO, 2007).

Na América do Sul, SAAVEDRA-S *et al.*, (2008), mostram que essa realidade ainda é deficiente. No Brasil, ainda não há uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, como também se carece de uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria. Alguns estudos realizados no país mostram que a realidade brasileira é similar à de outros países no tocante ao uso de medicamentos em crianças (COSTA *et al.*, 2009).

No caso delas, este uso deve levar em conta as especificidades dos subgrupos etários e as peculiaridades de seu desenvolvimento visando evitar graves acontecimentos já descritos na literatura, como, por exemplo, o uso de sulfas causando *kernicterus* e a síndrome do bebê cinza pelo cloranfenicol (SAAVEDRA-S *et al.*, 2008).

A administração de fármacos em pediatria pode apresentar problemas não somente no momento do uso, pelas diferenças fisiológicas em distintas faixas etárias, como também,

dependendo do grupo farmacológico, afetar os processos de crescimento e desenvolvimento até muitos anos depois, como no caso de corticoides e hormônios (SAAVEDRA-S *et al.*, 2008), principalmente em se tratando de pacientes hospitalizados, mais especificamente em Unidade de Terapias Intensivas (UTIs).

1.2 - UNIDADES DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA E USO DE ANTIMICROBIANOS

Os pacientes internados em UTI encontram-se em estado grave e requerem, em geral, um maior número de medicamentos, os quais têm diversas indicações que variam desde a manutenção das funções vitais, até o tratamento de infecções adquiridas dentro ou fora da unidade (HINRICHSEN, 2005).

Devido aos avanços na área da saúde, as UTIs têm papel vital no sistema de atenção à saúde por aumentarem a sobrevida global dos pacientes em 85% a 98% (MIGDAL, 2010).

De acordo com a Portaria do Ministério da Saúde, Nº 466, de 04 de junho de 1998 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998b), a UTI constitui-se de um conjunto de elementos funcionalmente agrupados, destinado ao atendimento de pacientes graves ou de risco que exijam assistência médica e de enfermagem ininterruptas, além de equipamento e recursos humanos especializados. A UTIP é destinada ao atendimento de pacientes com idade de 29 dias a 18 anos incompletos.

O Brasil possui UTIs nas 27 unidades da federação, sendo 280 (19,7%) delas do tipo UTIP, representando 9,8% dos leitos no país (Ministério da Saúde, 2016b).

Considerando que, nas UTIs, as terapias medicamentosas, a gravidade e instabilidade clínica dos pacientes são complexas, justifica-se uma análise focalizada, visando reduzir danos aos paciente, visto que esse cenário aumenta o risco de problemas relacionados a medicamentos (TOFFOLETTO *et al.*, 2006), em especial com o grupo dos antimicrobianos.

Os antimicrobianos utilizados nesta complexa realidade, são compostos por agentes farmacológicos que atuam na célula microbiana, podendo modificar a microflora do hospedeiro e do ambiente, bem como trazer consequências danosas a todo o ecossistema hospitalar, com repercussões potenciais profundas (MARTINS, 2001) e estão entre os medicamentos mais

utilizados por crianças para o tratamento de infecções, mesmo com segurança e eficácia incertas (CHAVEZ-BUENO & STULL, 2009). Os lactentes estão entre a faixa etária mais exposta e a classe das penicilinas é mais prescrita, apesar de haver muitas divergências nas prescrições entre os países (ROSSIGNOLI *et al.*, 2007).

No ambiente hospitalar, há alta prevalência de prescrições com medicamentos não apropriados para crianças, inclusive os antimicrobianos de amplo espectro, conforme citado anteriormente, devido à gravidade das infecções, o estado crítico dos pacientes internados, a maior realização de procedimentos invasivos (cateteres, sondas, respiradores, entre outros) e uma maior incidência de bactérias resistentes (HINRICHSEN, 2005).

Logo, a resistência bacteriana vem sendo objeto de preocupação mundial devido ao grupo de fármacos citados alhure, os quais estão presentes em quase um terço das prescrições médicas, nem sempre sendo prescritos e utilizados corretamente (CARVALHO *et al.* (2003); FRANÇA & COSTA (2006); MONREAL, (2009), contribuindo para a elevação dos índices de resistência bacteriana.

De acordo com IFTODA (2005), em estudo feito em hospital do Sudeste brasileiro, 21,35% das prescrições pediátricas apresentaram dosagem abaixo do mínimo e 21,89%, acima do máximo. TONELLO *et al.* (2013) destacam que, entre os medicamentos que apresentaram maior ocorrência de erros nas doses prescritas em uma unidade pediátrica hospitalar, está a gentamicina. Outras inadequações relacionadas a espectro, posologia e via de administração também estão presentes nas prescrições desses medicamentos (RUVINSKY (2011). Formas de prescrever diferente do que é referenciado na literatura, aliado a uma prescrição com quantidade maior de medicamentos, podem levar, entre outros problemas, ao aparecimento de interações medicamentosas (IM).

1.3 - INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (IM)

As IM são tipos especiais de respostas farmacológicas, em que os efeitos dos medicamentos são alterados pela administração simultânea ou anterior de outros. Pode ocorrer ainda, através da administração concorrente com alimentos e o efeito de um dos medicamentos ou de ambos podem ser aumentados ou reduzidos (OLIVEIRA, 1986). A interação entre

medicamentos podem ser benéficas, podem causar respostas desfavoráveis não previstas no regime terapêutico ou apresentar pequeno significado clínico (SECOLI, 2001).

Dá-se o nome de IMP àquelas ocorrências verificadas nas prescrições, descritas na literatura, mas cuja manifestação clínica não foi investigada (PAIVA e MOURA, 2012). A frequência desses eventos em ambientes hospitalares brasileiros varia de 5,4% a 69,7% (MOURA *et al.*, 2009). **PORQUE ESSA FAIXA TÃO AMPLA? VERIFICAR NA LITERATURA**

O uso simultâneo de dois ou mais antibióticos possui algum fundamento e é recomendado em situações especificamente definidas. Porém, a combinação apropriada exige o conhecimento da potencialidade de interações entre os agentes antimicrobianos. Essas interações podem ter consequências, tanto para o microrganismo quanto para o hospedeiro, e entre elas estão risco de toxicidade proveniente de dois ou mais agentes, a seleção de microrganismos que são resistentes a antibióticos que podem não ter sido necessários e o maior custo para o paciente (MOURA *et al.*, 2007).

São raros os estudos sobre IMP na população pediátrica. Em revisão da literatura, PAIVA & MOURA (2012) evidenciaram a inexistência de estudos sobre interações medicamentosas durante o período de internação e alta hospitalar de pacientes pediátricos no Brasil.

Com o uso frequente de um grande número de medicações simultâneas, sobretudo os antimicrobianos, em um mesmo paciente, é possível que haja interações entre os fármacos, ocasionando o aparecimento de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). (HINRICHSSEN, 2005). Segundo a OMS, RAM são “qualquer evento nocivo e não intencional que ocorreu na vigência do uso do medicamento, em doses normalmente usadas em humanos, com finalidade terapêutica, profilática ou diagnóstica” (WHO, 1972).

Pacientes pediátricos são mais vulneráveis do que adultos para desenvolver eventos adversos a medicamentos devido a diferenças nas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Segundo MASTROIANNI *et al.* (2009), as RAM podem ser responsáveis por 2,4% a 11,5% das admissões hospitalares. No caso de pacientes pediátricos, este fato possui grande relevância clínica porque o potencial de RAM, geralmente, é maior do que em adultos, devido principalmente à imaturidade dos processos de depuração metabólicos (NOVAES e GOMES, 2006).

Estudo mostrou que em UTIP no Uruguai, a incidência de RAM em crianças foi de 19,5%, sendo 12 graves e 11 delas em crianças menores que cinco anos (TELECHEA *et al.*, 2012). Essa incidência ocorre em diversos países, com variação de 4,4% a 18,1% entre as crianças hospitalizadas (SANTOS *et al.*, 2004).

Por essa razão, faz-se necessário o diagnóstico das IMP em UTIP visando a necessidade de atuação do farmacêutico clínico nesta área, a fim de contribuir com a equipe multiprofissional na redução de riscos provenientes da terapia medicamentosa (GIMENES *et al.*, 2014) e também conhecer quais as prováveis IMP mais frequentes no âmbito hospitalar para que se possa encontrar meios de evita-las, garantindo uma terapêutica medicamentosa mais segura em crianças.

2 – JUSTIFICATIVA

A utilização de medicamentos por crianças aparece como uma lacuna a ser estudada em todos os níveis de atenção, especialmente na atenção terciária. Os poucos estudos encontram-se distribuídos pelo mundo, visto que estudiosos despertaram para a problemática de escassez de preparações farmacêuticas e concomitante uso irracional de medicamentos na década de 90. No Brasil, há escassez de informações sobre o tema, em especial, na Região Norte.

Entre outras, as questões éticas são limitantes, e, portanto, as crianças dificilmente são incluídas em EC. Porém, esse grupo populacional também adoece e, com frequência, o corpo clínico prescreve a partir de extrapolação de doses para adultos e com preparações existentes no mercado. Isso contribui para uma conduta comum denominada uso *off-label*.

Este trabalho se justifica para conhecermos o perfil de atendimento de uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, que é referência para o Estado do Acre e região. O conhecimento dos aspectos farmacológicos do uso de antimicrobianos – uso de antimicrobianos em si, uso *off label* e interações medicamentosas potenciais – permitirá melhorar a qualidade de assistência aos pacientes internados nesta unidade, visto que a literatura mostra a necessidade de serem feitos estudos observacionais de avaliação das prescrições para esta população em momentos distintos da hospitalização, bem como estudos sobre a prevalência do consumo de medicamentos em crianças principalmente no âmbito hospitalar e nos países em desenvolvimento como uma forma de estimular a pesquisa sobre o tema, visando sugerir soluções que assegure mais ainda esses pacientes.

Os achados deste trabalho podem contribuir para a prática clínica criando melhorando a qualidade do serviço e propiciando-lhes maior segurança.

3 - OBJETIVOS:

Geral: Avaliar a incidência do uso de antimicrobianos utilizados em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica.

Específicos:

1. Identificar os antimicrobianos prescritos para as crianças internadas na unidade de terapia intensiva;
2. Identificar e descrever os fatores que caracterizam o uso “*off-label*” de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva pediátrica;
3. Avaliar a incidência de possíveis interações medicamentosas entre os antimicrobianos e outros medicamentos prescritos e classificá-las quanto à gravidade.

4 – MATERIAL E MÉTODO

4.1-LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi realizado na UTIP do Hospital da Criança (HC) localizado no município de Rio Branco- Acre. O HC faz parte do SASMC (Sistema de Atenção à Saúde da Mulher e da Criança), composto, também, pela Maternidade Bárbara Heliodora (MBH).

Rio Branco é um município brasileiro, pertencente à Região Norte, que possui cerca de 370.550 habitantes, dos quais aproximadamente 44% se encontram na faixa etária de 0 a 16 anos. A cidade outrora citada é a capital do estado do Acre, distando 3.123 quilômetros da capital Brasília. Localiza-se às margens do Rio Acre, no Vale do Acre.

Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), apresentados em agosto de 2011, é considerada a principal cidade do Estado, a qual a coloca como a sexta maior cidade da Região Norte e a 66ª maior do Brasil. Sua área territorial é de 8.835,541 km², sendo o quinto município do Estado em tamanho territorial (IBGE, 2016).

O Estado tem sua rede de atenção à saúde incluída totalmente no Sistema Único de Saúde (SUS), onde os serviços de média e alta complexidade estão sob a sua responsabilidade, sendo o município responsável pela atenção básica.

A porta de entrada ao SUS é pela Rede de Atenção Básica e também pelo Serviço de Emergência. Nos casos graves, em que há necessidade de internação de média e alta complexidade, os pacientes pediátricos são direcionados para o HC. Este hospital é referência estadual para pediatria, sendo o único que possui UTIP e também funciona como hospital de ensino, recebe pacientes de todos os municípios acreanos, de Estados e Países vizinhos e possui cerca de 60 leitos de enfermaria, 10 leitos de UTIP e 2 leitos de semi-intensivo. A taxa de ocupação, de acordo com dados do Serviço de Internação Hospitalar é de 8 leitos/dia.

Neste hospital há uma Serviço de Controle de Infecção Hospitalar que é composto por uma equipe multiprofissional formalmente designados através de portaria interna, sendo o seu responsável técnico uma médica intensivista pediatra. É estruturada conforme orientação da

portaria MS 2616/98 onde seus membros são do tipo executores e consultores. Os membros executores são encarregados da execução programada de ações de controle de infecção hospitalar.

Tem caráter predominantemente clínico e tem taxa de mortalidade em torno de 24,7. O quadro clínico dos pacientes na admissão é o fator que influencia na escolha da antibioticoterapia. Uma vez por semana é realizada hemocultura nos pacientes como rotina hospitalar. No período da coleta houve um surto de coqueluche no mês de dezembro.

A UTIP atende crianças de 29 dias a 16 anos encaminhadas do Serviço de Emergência do Hospital de Urgência e Emergência de Rio Branco (HUERB) e das Unidades de Pronto Atendimento (UPA's).

Na Maternidade Bárbara Heliadora há uma UTIN (Unidade de Terapia Intensiva Neonatal) que atende crianças de 0 a 28 dias. Quando não há vagas nessa unidade, os pacientes são direcionados para a UTIP do HC, fazendo com que esta, na verdade, funcione como uma UTIPm (Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica mista). Todos os serviços citados fazem parte da rede de atenção à saúde no SUS.

A UTIP funciona desde outubro de 2011 com uma equipe multidisciplinar de apoio ao paciente, de acordo com a RDC 7/2010 (ANVISA, 2010).

4.2- POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi constituída por 246 pacientes, com idades até 11 anos internados na UTIP do HC, no período de agosto de 2014 a julho de 2015, e as respectivas prescrições nas primeiras 24 horas de internação. Optou-se por estudar pacientes até 11 anos porque, acima desta idade, considera-se que os indivíduos têm idade farmacológica de adultos (KEARNS *et al.*, 2003).

4.3-CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

O estudo é do tipo transversal e consiste na descrição e análise dos aspectos farmacológicos da prescrição médica numa UTIP quanto:

- a) Ao tipo, número e uso de antimicrobianos prescritos;
- b) Ao tipo e número de medicamentos prescritos;
- c) A prescrição de uso indicado ou uso *off-label*;
- d) Interações Medicamentosas Potenciais (IMP)

4.4-AMOSTRA

O tamanho da amostra foi calculado considerando as 319 internações na UTIP que ocorreram no ano de 2013 e uma prevalência de 50% de uso de antimicrobianos. O valor de 50% pode ser explicado através da teoria do limite central. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e margem de erro de 3%, devido ao pequeno número de leitos e a rotatividade diária muito baixa. A amostra foi calculada inserindo-se esses dados no programa EPI INFO, resultando numa amostra de 246 pacientes.

4.5- CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo as crianças internadas na UTIP, com qualquer diagnóstico, com idade até 11 anos, cujo responsável autorizou o envolvimento do mesmo no estudo, que ficaram internadas no serviço por pelo menos 24 horas e que tiveram medicamentos prescritos.

4.6- CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídas do estudo paciente internado em observação por 24 horas mas que não receberam medicamentos.

4.7- COLETA DE DADOS

Inicialmente, realizou-se um estudo piloto de quinze dias, no mês de julho de 2014, precedendo a coleta das informações, para aferição e ajuste do instrumento, com o objetivo de verificar falha de interpretação ou, ainda, a ausência de alguma informação importante. O período da coleta foi de agosto de 2014 a julho de 2015.

O instrumento para a coleta do estudo piloto (anexo 1) foi testado utilizando-se os mesmos critérios de seleção da amostra definitiva. Os pacientes que participaram do estudo piloto foram excluídos da amostra final, porque algumas perguntas precisaram ser inseridas na versão definitiva e nesse período também foi treinada uma bolsista de Iniciação Científica do Curso de Farmácia para auxiliar na coleta das informações com o referido instrumento.

A coleta das informações foi feita nos prontuários e prescrições dos pacientes na prescrição das primeiras 24 horas de internação.

Todos os pacientes admitidos na UTIP, independente do dia e da hora, eram informados à farmácia através da segunda via da prescrição das primeiras 24 horas na UTIP. A mesma vinha com a notificação: Paciente Novo.

A segunda via dessa prescrição ficava retida na farmácia. Em seguida, a bolsista era acionada para coletar os dados. Quando o paciente era internado durante a semana (de segunda a sábado) no período diurno, a coleta das informações era feita no final do dia. Uma vez que o paciente fosse internado à noite ou aos domingos, a coleta era feita juntamente com os internados do dia seguinte, ao findar do dia.

Antes de proceder a coleta, a bolsista conversava com o responsável pela criança para convidá-lo a participar da pesquisa. A depender do caso, por questões éticas e de respeito, era preciso esperar a criança estabilizar e o responsável se sentir mais calmo para poder proceder a

conversa. Nesses casos, a prescrição ficava guardada até conseguir a obtenção da autorização para efetuar a coleta.

As variáveis coletadas foram distribuídas da seguinte maneira:

- a) Variáveis ligadas ao prontuário:** idade, gênero, peso, naturalidade, oriundo de qual serviço e a causa de doença na internação registrada pelo médico

A idade foi estratificada de acordo com o Formulário Terapêutico Nacional (FTN), referência utilizada neste trabalho, (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a), para facilitar na comparação das doses prescritas e verificação de posologia, vias de administração e doenças.

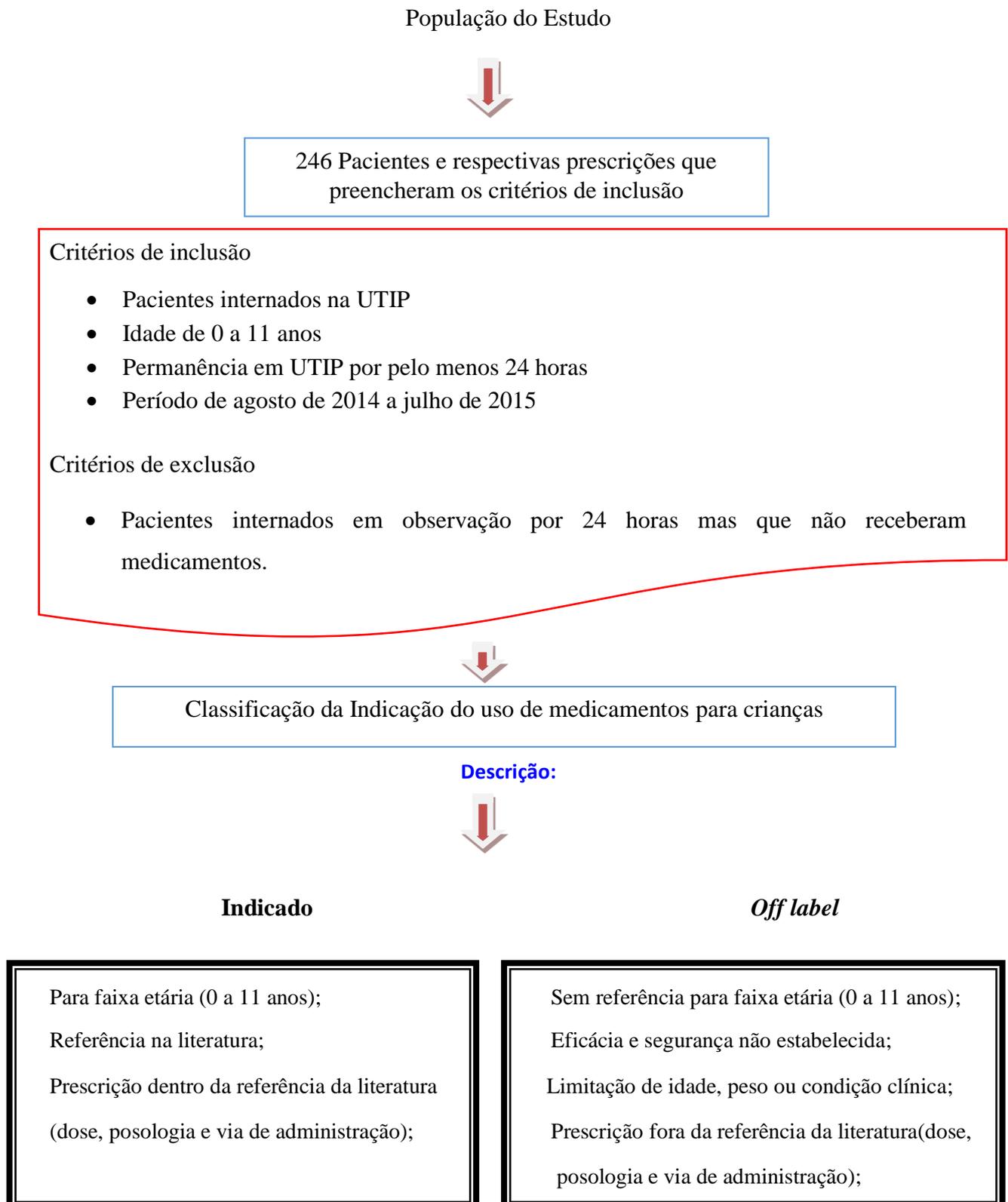
- b) Variáveis ligadas à prescrição médica:**

- medicamentos por prescrição médica
- identificação dos antimicrobianos prescritos

O estudo foi delineado conforme a Figura abaixo:

4.8- DELINEAMENTO DO ESTUDO

Figura 1 – Fluxograma de delineamento do estudo



Análise da Prescrição após 24 horas de internação

- Identificar os principais antimicrobianos prescritos;
- Identificar e descrever os fatores que caracterizam o uso *off label* de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva pediátrica;
- Avaliar a incidência de possíveis interações medicamentosas entre os antimicrobianos e outros medicamentos prescritos e classifica-los quanto à gravidade.

4.9 – ANÁLISE DOS DADOS

Ao final da coleta, foi feita a classificação de todos os medicamentos de acordo com o *Anatomical Therapeutic Chemical Code* – ATC (WHO, 2016). Essa é uma das classificações mais utilizadas internacionalmente para classificar as moléculas (substâncias) com ação terapêutica e é adotada pela OMS para estudos de utilização de medicamentos. A classificação dos fármacos é feita a partir de diferentes grupos e subgrupos (níveis), de acordo com o órgão ou sistema sobre o qual atuam e segundo as suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas, podendo os mesmos chegar até ao quinto nível.

Em resumo, o grupo principal é representado por uma letra e corresponde ao grupo anatômico. O primeiro subgrupo é representado por dois números e corresponde ao grupo terapêutico. O segundo subgrupo é representado por uma letra e corresponde ao grupo farmacológico. O terceiro e quarto subgrupo são representados por uma letra e corresponde ao grupo químico, farmacológico e terapêutico e o quinto subgrupo é representado por dois números e corresponde à substância química, conforme exemplo abaixo (WHO, 2016).

Figura 2 – Modelo de Classificação Anatomical Therapeutic Chemical Code (ATC)

1° nível, grupo anatômico principal	A	Trato alimentar e metabolismo
2° nível, subgrupo terapêutico	A10	Drogas usadas em diabetes
3° nível, subgrupo farmacológico	A10B	Drogas de uso oral para redução da glicose sanguínea
4° nível, subgrupo químico	A10BA	Biguanidas
4° nível, subgrupo químico	A10BA02	Metformina

Todos os medicamentos analisados pertenciam à seleção de medicamentos do hospital (Anexo 4). Foram excluídos das análises agentes antineoplásicos e imunomoduladores, por não fazerem parte da seleção de medicamentos, além de vitaminas, medicamentos dermatológicos e nutrição parenteral.

Em seguida, foi feita a tabulação dos dados no SPSS® 22.0.0.0 (“for windows” (Statistical Package for the Social Science for Personal Computer – SPSS) por criança e calculada a frequência das variáveis que caracterizam a amostra. Para as variáveis qualitativas foi calculada a frequência absoluta e relativa (número de casos e percentagens).

Em seguida, foi feito um novo banco onde o objeto de análise era o medicamento. Foram analisados os fatores que caracterizam o uso *off-label* ou *não licenciado* dos medicamentos. Assim como no trabalho de WONG *et al.* (2006), realizado no Reino Unido, este estudo considerou os medicamentos não licenciados também como *off-label* e os mesmos foram classificados de acordo com a indicação de uso, da seguinte maneira:

a) **Medicamento indicado para crianças:** quando o medicamento prescrito está contemplado na literatura de referência podendo ser utilizado em crianças de 0 a 11 anos e é prescrito dentro do padrão referenciado pela literatura quanto à dose, idade, posologia e via de administração;

b) **Off-label (Medicamento não indicado para crianças de acordo com a referência escolhida citada abaixo que se encaixasse em um desses critérios):**

- quando não havia referência na literatura para uso em crianças de 0 a 11 anos ou cuja segurança e eficácia não fossem estabelecidas para essa faixa etária (Ex.: amitriptilina para crianças até 11 anos);
- quando fosse indicado para a faixa etária pediátrica, porém com limitação de idade, peso ou não indicado para aquela condição clínica (Ex.: dipirona – uso indicado para crianças acima de 5kg; captopril – uso não referenciado para crianças);
- quando indicado para uso em pacientes pediátricos, porém prescrito em dosagem, posologia e/ou via de administração diferente do sugerido pelas referências nacionais (Ex.: dipirona para crianças entre 5 – 8kg somente por via intramuscular).

Para analisar o uso indicado foram utilizadas, como referência, as informações do Formulário Terapêutico Nacional (FTN). Essa referência é disponibilizada pelo Ministério da Saúde com o objetivo de subsidiar os profissionais para a prescrição, dispensação e uso dos medicamentos, além de ser uma ação dirigida à promoção do URM.

Os critérios adotados pelo Ministério da Saúde para a seleção de medicamentos que compõem este formulário são condutas baseadas em evidências de fontes como as bases de dados *Clinical Evidence*, Biblioteca Cochrane e outras publicações internacionais sobre medicamentos. As informações são isentas de conflito de interesse e são disponibilizadas para todas as faixas etárias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a). Quando o medicamento não constava nesse formulário, buscou-se as informações no Bulário Eletrônico da ANVISA (ANVISA, 2013).

De maneira geral, todos os países com política nacional de uso de medicamentos possuem um formulário terapêutico. Alguns, como o *British National Formulary for Children* (BNFc) (Paediatric Formulary Committee, 2013), também usado neste trabalho, são fontes seguras e isentas de informações e podem ser facilmente consultados.

Foi feita uma comparação entre as informações constantes no FTN e as disponíveis no BNFc da seguinte maneira: busca pelo nome do medicamento em inglês e, em seguida, na seção *licensed use* verificou-se a existência de autorização ou não para o uso desses medicamentos em crianças na Europa.

Foram verificados o número de medicamentos prescritos e o número de antibióticos prescritos por paciente. Todas as análises dos fatores que caracterizam o uso *off-label* foram feitas no FTN da seguinte maneira:

As doses prescritas foram comparadas com as doses referenciadas. Quando as doses levavam em consideração o peso, foi feito o cálculo do peso de cada criança para as doses máximas e mínimas e foi verificado se a dose prescrita estava dentro desta faixa (Ex.: ampicilina em casos de meningite – 150 a 200mg/kg/dia). Quando a dose referenciada era única, independente do peso, era feita somente a comparação da dose prescrita com a referenciada (Ex.: albendazol – 200mg, dose única em crianças menores de 2 anos).

A comparação das doses foi classificada em: doses adequadas; maiores; menores; não referenciadas para a idade; não indicada; indicada, mas não para esse quadro clínico.

Quanto a posologia, vias de administração e indicação de uso e idade, também foi feita a comparação entre o que estava prescrito e o que estava referenciado no FTN.

Quando o uso do fármaco foi considerado *off-label*, buscou-se em protocolos e outros documentos do Ministério da Saúde do Brasil, um possível substituto mais seguro para uso na terapêutica pediátrica (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010b).

As consultas sobre as interações medicamentosas potenciais (IMP) foram feitas no *Truven Health Analytics Micromedex® Solutions 2.0 (Web Applications Access)* (MICROMEDEX, 2016), disponível no site de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). O aplicativo garante aos profissionais de saúde o fácil acesso a maior informação clínica científica.

A análise foi feita da seguinte maneira: na aba “interações medicamentosas” se inseria o nome do antibiótico. Esse fármaco tinha a informação cruzada com os demais medicamentos utilizados pelo paciente, presentes na prescrição, para verificação da possibilidade de IMP. O resultado era dado pelo software classificando as IMP de acordo com a gravidade em:

- **contraindicadas** - os medicamentos são contraindicados para uso concomitante;
- **importante** - a interação pode representar perigo à vida e/ou requerer intervenção médica para minimizar ou prevenir efeitos adversos graves;

- **moderada** - a interação pode resultar em uma exacerbação da condição do paciente e/ou requerer uma alteração no tratamento;

- **secundária** - a interação pode limitar efeitos clínicos. As manifestações podem incluir um aumento na frequência ou severidade dos efeitos colaterais, mas geralmente não exigirá uma alteração maior na terapia.

- **desconhecidas**

O software fornece também informação a respeito da documentação existente na literatura sobre as interações e classifica a informação contida nessa documentação em:

- **excelente** – estudos controlados trazem clareza a respeito da informação.

- **boa** - a documentação sugere com veemência a existência de interação, mas faltam estudos controlados realizados de forma adequada.

- **razoável** – a documentação disponível é insatisfatória, mas as considerações farmacológicas levam os clínicos a suspeitar da existência de interação; ou a documentação é boa para um medicamento farmacologicamente similar.

- **desconhecida**

5.0- ASPECTOS ÉTICOS

Esta pesquisa baseou-se na Resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 do Conselho Nacional de Saúde – CNS/Comissão de Ética em Pesquisa e foi autorizada pelo Comitê de Ética em Pesquisa - CEP da Universidade Federal do Acre – UFAC, em 29/08/2014, sob o número CAAE 31104114.1.000.5010 (Anexo 3).

Para a coleta de dados, os pais ou responsáveis dos menores selecionados para a amostra foram convidados a participar do estudo autorizando a coleta de informações nos prontuários, através da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2), em duas vias, ficando uma em poder dos mesmos e outra arquivada pela equipe de pesquisa.

5 - RESULTADOS

O estudo foi realizado na UTIP do hospital público pediátrico de Rio Branco, Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015. A amostra foi composta por 246 pacientes. Houve uma distribuição equitativa entre os gêneros e a faixa etária predominante foi a de lactentes (Tabela 1).

Tabela 1: Características demográficas das crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança, Rio Branco – Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015.

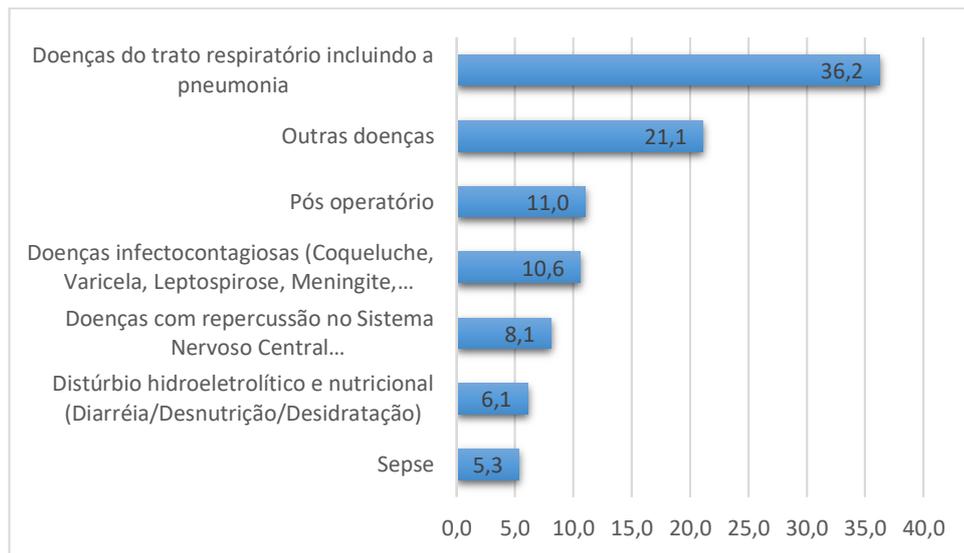
Variáveis	N	%
Gênero		
Masculino	138	56,1
Feminino	108	43,9
Idade		
Recém-nascido	41	16,7
Lactente (2 meses a 1 ano e 11 meses)	119	48,4
Pré-escolar (2 a 6 anos e 11 meses)	48	19,5
Escolar (7 a 11 anos)	38	15,4
Total	246	100

O Estado do Acre tem 22 municípios e 52,8% (n=130) dos pacientes recebidos na UTIP, no período investigado, eram da cidade de Rio Branco; 30% (n=74) pertenciam aos demais municípios acreanos; 9,8% (n=24) provinham de variadas tribos indígenas e, ainda, 6,9% (n=17) eram de estados vizinhos, além de 0,4% (n=1) dos pacientes serem oriundos de outros países. Todos os responsáveis pelos pacientes autorizaram através de TCLE a participação no estudo, sem nenhuma recusa, inclusive dos 5,2% (n=13) dos pacientes que foram a óbito.

Dentre as unidades que referenciaram as crianças para este serviço 49,2% (n=121) vieram do HUERB, 29,3% (n=72) das enfermarias do próprio HC e 21,5% (n=53), vieram pelas outras portas de entrada que fazem parte do sistema. Dos pacientes oriundos do HC, 11,4% (n=28) eram reincidentes. As doenças mais frequentes na internação estão descritas na Figura 1, sendo

a maior causa de internação a pneumonia com 26,8% (n=66) dos casos. Somente 1,6% (n=4) das crianças não tiveram um diagnóstico registrado nem no prontuário, nem no livro de admissão da UTIP.

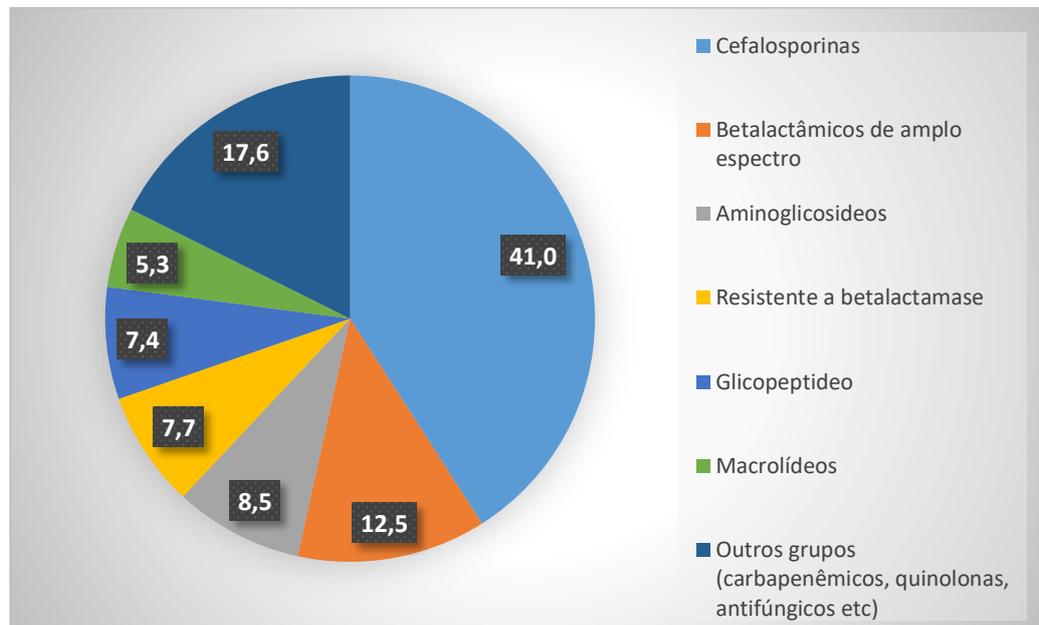
Figura 3. Doenças mais frequentes na internação na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, agosto de 2014 a julho de 2015



TCE - Traumatismo Crânio Encefálico

O número de medicamentos prescritos para esses pacientes variou entre 4 e 14 tipos distintos. Nesta amostra, 89% (n=219) dos pacientes receberam 5 ou mais medicamentos, sendo a média 7 medicamentos. Foram encontrados 101 tipos de medicamentos dos mais diversos grupos farmacológicos. Entre eles, 28 tipos de antimicrobianos, distribuídos em 14 classes diferentes. As classes mais prescritas de antimicrobianos estão apresentadas na Figura 2.

Figura 4. Principais grupos de antimicrobianos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, agosto de 2014 a julho de 2015, segundo classificação ATC*.



* ATC - *Anatomical Therapeutic Chemical Code*

Os antimicrobianos prescritos são apresentados na Tabela 2 abaixo:

Tabela 2: Antimicrobianos prescritos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança, Rio Branco – Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015.

Antimicrobianos mais prescritos	N	%
Ceftriaxona	123	32,1
Ampicilina	35	9,3
Oxacilina	29	7,7
Vancomicina	28	7,4
Ceftazidima	22	5,8
Gentamicina	21	5,5
Metronidazol	17	4,5
Amicacina	11	2,9
Claritromicina	10	2,6
Clindamicina	10	2,6
Azitromicina	9	2,3
Penicilina G Cristalina	9	2,3
Meropenem	7	1,8
Ampicilina + sulbactan	6	1,5
Fluconazol	6	1,5
Aciclovir	5	1,3
Piperacilina	5	1,3
Cefalotina	4	1,0
Ciprofloxacino	4	1,0
Imipenem + cilastatina	4	1,0
Anfotericina B	2	0,5
Cefotaxima	2	0,5
Amoxicilina + clavulanato	1	0,2
Caspofungina	1	0,2
Cefalexina	1	0,2
Cefazolina	1	0,2
Cefepime	1	0,2
Cloranfenicol	1	0,2
Eritromicina	1	0,2
Total	376	100

Nas 246 prescrições, o número de antimicrobianos prescritos variou conforme a Tabela 3.

Tabela 3: Número de antimicrobianos por prescrição para crianças internadas na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança, Rio Branco – Acre, no período de agosto de 2014 a julho de 2015.

Número de antimicrobianos por prescrição	N	%
Um	104	42,5
Dois	111	45,1
Três	14	5,6
Quatro	2	0,8
Nenhum	15	6,0
Total	246	100

Os 29 antimicrobianos se repetiram 376 vezes nas prescrições. Em 92,6% (n=348) das vezes, as recomendações de uso em crianças constavam no FTN e, em 88,8% (n=334), esse uso era indicado para elas.

Ao comparar o uso de antimicrobianos prescritos com a referência do *British National Formulary for Children* (2013), verifica-se que 82,2% (n=309) dos mesmos têm o uso licenciado para crianças no Reino Unido. Em 10,9% (n=41) o uso em crianças não foi referenciado no BNF e, em 6,9% (n=26), o uso era indicado, mas existia alguma ressalva, tal como idade (ex.: meropenem uso para crianças acima de 3 meses) ou condição clínica da criança (ex.: ciprofloxacino – só para alguns tipos de doenças). Entre os antimicrobianos não referenciados no BNFc estão: ampicilina + sulbactam, cefalotina, e oxacilina.

Comparando a forma como foram prescritos os 376 antimicrobianos com o recomendado no FTN, ainda que indicados, em 66,8% (n=251) das vezes houve uso *off-label*. A Tabela 4 mostra a razão pela qual o uso do antimicrobiano foi classificado como *off-label*:

Tabela 4: Fatores que caracterizam o uso *off-label* de antimicrobianos prescritos a pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015, de acordo com as referências brasileiras*

Fatores	N	%
Dose	119	86,2
Posologia	13	9,4
Via de administração	1	0,8
Idade	5	3,6
Total	138	100

* Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e Bulário da ANVISA

Entre os 5 pacientes com idade não indicada para utilização de determinado antimicrobiano, um tinha idade até um mês e os demais eram lactentes. Verificou-se que em 36,7% (n=138) das prescrições houve uso *off-label* em apenas uma variável, sendo a dose o componente mais frequente.

Quando combinados esses fatores, em 30,1% (n=113) das prescrições eles se destacaram conforme Tabela abaixo:

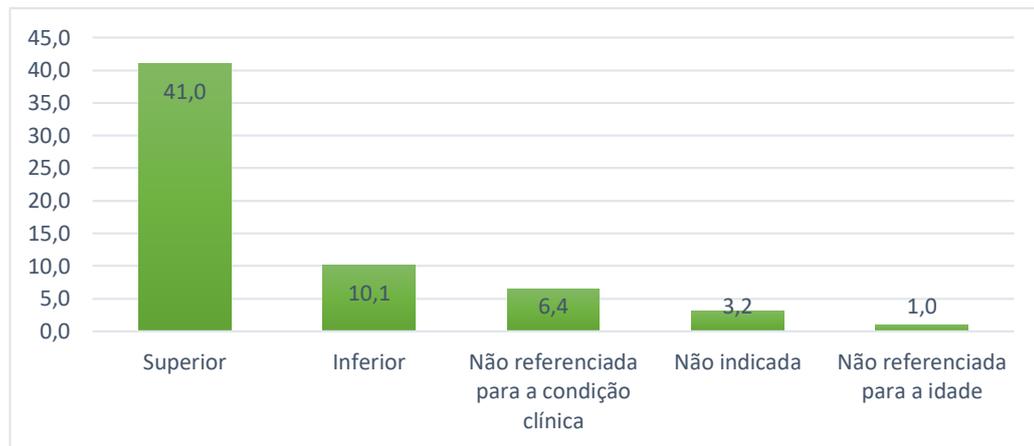
Tabela 5. Combinação de fatores que caracterizam o uso *off-label* em prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015

Componentes do uso off label*	N	%
DO + PO	71	18,9
DO + VIA	1	0,3
DO + PO + VIA	35	9,3
DO + PO + VIA + IDADE	6	1,6
Total	113	30,1

*Fatores para considerar uso *off-label*: dose (DO), posologia (PO), via de administração.

Ao comparar as doses prescritas com as doses constantes nas referências consultadas observou-se que em 61,7% (n=333) das vezes que elas apareceram nas prescrições, as mesmas não estavam corretas por um dos motivos apresentados na Figura 3.

Figura 5. Características de doses de antimicrobianos prescritas a pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, 2015, de acordo com a literatura*



Formulário Terapêutico Nacional (FTN) e Bulário da ANVISA

Ao fazer a comparação no FTN, quanto à via de administração, em 96,5% (n= 363) das prescrições a via foi intravenoso.

Nas 246 prescrições, encontrou-se 101 tipos de medicamentos prescritos, de grupos farmacológicos diferentes, que se repetiram 1685 vezes. Destes, quando analisados no *Micromedex*®, 47% (n=48) estavam relacionados com IMP. Entre eles, 25% (n=12) eram tipos de antimicrobianos diferentes.

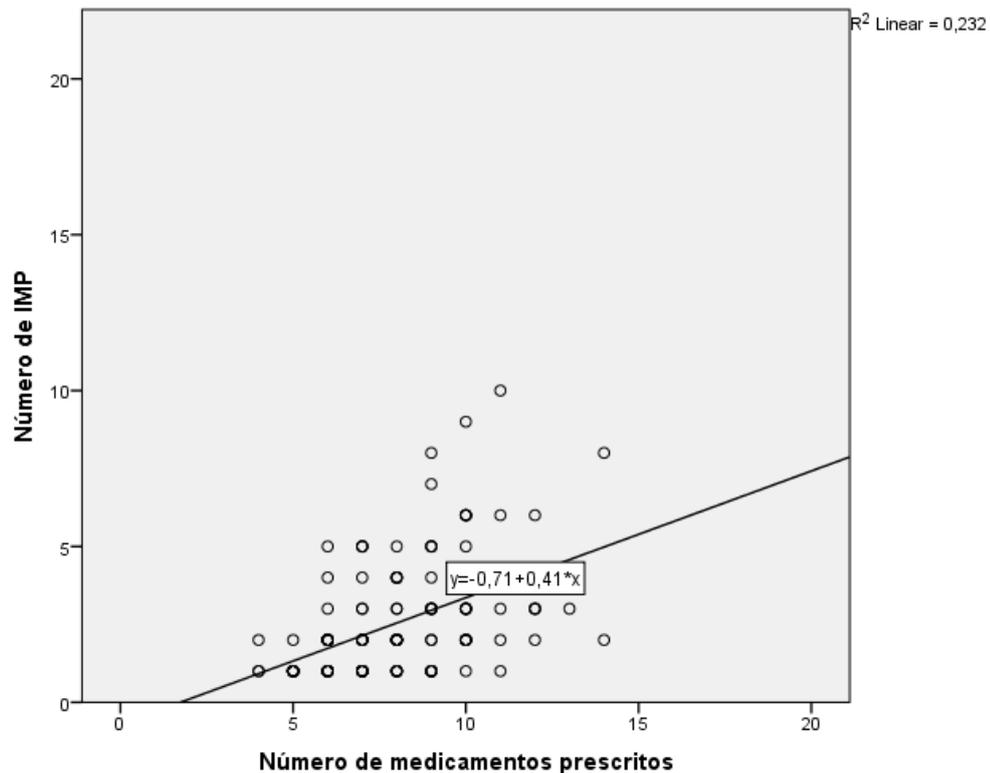
Em 56% (n=139) das prescrições verificou-se a presença de 435 IMP, seja entre antimicrobianos ou entre esse grupo com outros fármacos. A frequência de prescrições que apresentaram IMP, por faixa etária, está apresentada na Tabela 6.

Tabela 6. Prescrições com Interações Medicamentosas Potenciais (IMP), por faixa etária, em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015

Faixa etária	Pacientes (N)	IMP (N)	%
Até 1 mês	41	31	22,3
Lactente (2 meses a 1 ano e 11 meses)	119	56	40,3
Pré-escolar (2 a 6 anos e 11 meses)	48	25	18,0
Escolar (7 a 11 anos)	38	27	19,4
Total	246	139	100

Comparando o número de medicamentos por prescrição e a quantidade de IMP, observa-se o seguinte resultado expresso na Figura 6.

Figura 6. Distribuição entre o número de medicamentos prescritos e a ocorrência de Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) em prescrições de pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital da Criança de Rio Branco – Acre, 2015.



A Figura 6 mostra que quanto maior o número de medicamentos em uma prescrição, maior é a possibilidade de ocorrência de IMP.

Ao analisar no *Micromedex*® as informações sobre os 101 tipos distintos de medicamentos prescritos, entre eles, antimicrobianos, foram encontrados 64 tipos de IMP diferentes que se repetiram cerca de 435 vezes nas prescrições, e as IMP que tiveram antimicrobianos envolvidos estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) mais frequentemente encontradas envolvendo antimicrobianos nas prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015

Medicamentos	Efeito	N	%
Ampicilina x Gentamicina	Diminui a eficácia do aminoglicosídeo	17	3,9
Ampicilina x Amicacina	Diminui a eficácia do aminoglicosídeo	9	1,0
Fluconazol x Omeprazol	Aumenta as concentrações plasmáticas de omeprazol	6	0,7
Claritromicina x Midazolam	Aumenta a exposição ao midazolam prolongando a sedação	5	0,6
Claritromicina x Fentanila	Aumenta o risco de intoxicação por fentanila	4	0,5
Ciprofloxacino x Sulfato Ferroso	Pode reduzir o efeito do ciprofloxacino	2	0,2
Furosemida x Gentamicina	Pode resultar em aumento das concentrações plasmáticas e teciduais de gentamicina e efeito aditivo de nefro e ototoxicidade	2	0,2
Fluconazol x Midazolam	Aumenta a concentração de midazolam e potencial intoxicação por midazolam	2	0,2
Amicacina x Penicilina	Diminui a eficácia do aminoglicosídeo	1	0,1
Albendazol x Dexametasona	Potencializa o risco de efeitos adversos do albendazol	1	0,1
Azitromicina x Fentanila	Pode aumentar ou prolongar os efeitos dos opióides (depressão do SNC e depressão respiratória)	1	0,1
Ciprofloxacino x Fenitoina	Pode aumentar ou diminuir as concentrações séricas de fenitoina	1	0,1

continua

Tabela 7. Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) mais frequentemente encontradas envolvendo antimicrobianos nas prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015

			<i>continuação</i>	
Claritromicina x Clonazepan	Aumenta o risco de exposição ao substrato CYP3A e risco de intoxicação	1	0,1	
Claritromicina x Dexametasona	Pode diminuir a exposição à claritromicina e aumentar a exposição à dexametasona	1	0,1	
Claritromicina x Digoxina	Pode aumentar o risco de intoxicação digitálica	1	0,1	
Claritromicina x Metilprednisolona	Pode aumentar os efeitos secundários da metilprednisolona	1	0,1	
Claritromicina x Rocurônio	Pode resultar num bloqueio neuromuscular maior ou prolongado	1	0,1	
Eritromicina x Metilprednisolona	Aumenta o risco de efeitos adversos induzidos por esteróides	1	0,1	
Fluconazol x Fentanila	Aumenta o risco de intoxicação por Fentanila	1	0,1	
Fluconazol x Metronidazol	Aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT e arritmias	1	0,1	
Fluconazol x Ondansetrona	Aumenta o risco de prolongamento do intervalo QT	1	0,1	
Gentamicina x Oxacilina	Diminui a eficácia do aminoglicosídeo	1	0,1	

Tabela 7. Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) mais frequentemente encontradas envolvendo antimicrobianos nas prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015

		<i>continuação</i>	
Gentamicina x Rocurônio	Pode resultar num bloqueio neuromuscular maior ou prolongado que pode conduzir a depressão respiratória e paralisia	1	0,1
Gentamicina x Penicilina	Diminui a eficácia do aminoglicosídeo	1	0,1
Metronidazol x Fenitoina	Pode aumentar o risco de intoxicação por Fenitoina ou diminuir os níveis plasmáticos de Metronidazol	1	0,1
Total		64	7,47

Entre os antimicrobianos, a ampicilina 28% (n=26) e a gentamicina 23,7% (n=22) foram os que mais vezes estavam relacionados com IMP. E quanto aos demais grupos, o midazolam 18% (n=157), a fentanila 12% (n=104), o omeprazol 10,2% (n=89), a furosemida 9,8% (n=85) e a dipirona 8,7% (n=76) foram os fármacos mais encontrados nas IMP. A gravidade dessas IMP, de acordo com o *Micromedex*®, é apresentada na Tabela 8.

Tabela 8. Gravidade e documentação das Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) encontradas nas prescrições de crianças internadas em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015, segundo *Micromedex*®.

Variáveis	N	%
Gravidade		
Contraindicada	2	0,5
Importante	148	34,0
Moderada	238	54,7
Secundária	47	10,8
Total	435	100
Documentação		
Excelente	33	7,6
Boa	155	35,6
Razoável	247	56,8
Total	435	100

A relação das IMP mais frequentes com a gravidade e documentação são apresentadas na Tabela 9:

Tabela 9. Gravidade e documentação das Interações Medicamentosas Potenciais (IMP) e seus efeitos, encontradas mais frequentemente nas prescrições de crianças internadas, em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica de um Hospital Público Infantil em Rio Branco (AC), Brasil - agosto de 2014 a julho de 2015.

IMP	Efeito	Gravidade	Doc*	N	%
Fentanil x Midazolan	Aumenta o risco de depressão do SNC	Importante	Razoável	66	15,2
Midazolan x Omeprazol	Risco de intoxicação por benzodiazepínico	Moderada	Razoável	60	13,8
Dipirona x Furosemida	Pode diminuir o efeito anti-hipertensivo e diurético da furosemida	Moderada	Boa	56	12,9
Omeprazol x Fenitoina	Pode aumentar o risco de intoxicação por fenitoina	Moderada	Razoável	19	4,4
Ampicilina x Gentamicina	Diminui a eficácia do aminoglicosídeo	Secundária	Boa	17	3,9
Fentanil x Ranitidina	Aumenta o risco de intoxicação por fentanila	Importante	Razoável	11	2,5
Midazolan x Ranitidina	Aumenta a biodisponibilidade do midazolan	Moderada	Razoável	10	2,3
Outras IMP	***	***	***	196	45,0
Total				435	100

*Documentação

A documentação encontrada na literatura que referencia a qualidade dessa informação em 35,6% (n=155) dos casos era boa e somente em 7,6% (n=33) era excelente, porém, entre as IMP mais frequentes nenhuma documentação era excelente.

6 – DISCUSSÃO

6.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS DA AMOSTRA

O estudo foi feito em um hospital público pediátrico da cidade de Rio Branco, no Estado do Acre, Região Norte do Brasil, e os resultados encontrados são semelhantes aos do estudo realizado na Malásia, em UTIN e UTIP feito por LEE *et al.* (2013) e em Hospital Pediátrico na Austrália por BALLARD *et al.* (2013), nos quais os autores encontraram um número maior de pacientes masculinos e os lactentes predominaram entre os pacientes internados.

No Brasil, MOLINA *et al.* (2008), em estudo realizado em UTIP de hospital de Maringá, no Paraná, mostrou resultados semelhantes, em que o sexo masculino e a faixa etária de lactentes foram prevalentes. LANETZKI *et al.* (2012) em uma UTIP, em São Paulo, encontraram predominância de internação do sexo masculino, porém sem diferença estatisticamente significativa para as médias de idade entre os dois gêneros.

Entre as possíveis explicações para um maior predomínio de internações em meninos até a idade de 14 anos, estaria a maior exposição a agentes infecciosos e a traumas, pois há maior liberdade de ações e brincadeiras no sexo masculino, em comparação com o sexo feminino por razões socioculturais em nosso meio (ABRANTES *et al.*, 1998). Além disso, segundo dados do IBGE (2016), nascem mais meninos do que meninas em todo o país.

Os demais autores limitam-se a citar a predominância de gênero, sem formular hipóteses (LANETZKI *et al.* (2012); SILVA E HERTEL (2014). E quanto aos lactentes, é fato comum essa faixa etária possuir uma situação imunológica mais vulnerável, conforme reportam EINLOFT *et al.* (2002).

No período investigado, a UTIP recebeu pacientes de quase todos os municípios, além de crianças de outros Estados e de países vizinhos através das portas de entrada do sistema, principalmente, o serviço de emergência. Isso mostra a importância deste serviço como referência para a população pediátrica no Estado.

No hospital estudado, o paciente tem alta da UTIP quando se encontra estabilizado, e é direcionado para as enfermarias do HC, que servem de suporte para a finalização do tratamento

até a alta do paciente. Nesta amostra, observou-se que 11,4% (n=28) dos pacientes retornaram para a UTIP com agravamento da doença o que vai de encontro com os achados de CABRAL *et al.* (2004) e BUTT, (2012).

Fatores relacionados ao paciente, como diagnóstico, problemas de saúde preexistentes, gravidade da doença; além de outros fatores, como tratamentos disponíveis, atitudes sociais/culturais a respeito de pacientes e de tratamentos complexos, atitudes a respeito de cuidados prolongados e da suspensão dos cuidados médicos, do sistema hospitalar e do sistema público de saúde em geral, podem contribuir para o agravamento das doenças, levando esses pacientes à reinternação na UTIP (BUTT, 2012).

As infecções do trato respiratório também foram as causas mais prevalentes de internação nessa amostra, concordando com os estudos de ABRANTES *et al.* (1998); PRESTES *et al.* (2005); FRANÇA E COSTA (2006); HINRICHSEN (2009); SANTOS *et al.* (2011); FERREIRA *et al.* (2012); SILVA E HERTEL (2014).

Observou-se que mesmo com públicos infantis de idades, regiões e épocas diferentes, em UTIP ou enfermarias, as realidades se assemelham. No Brasil, dados do MS mostram altas taxas de internações por problemas respiratórios em crianças em todas as unidades da Federação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016c). É possível que as doenças respiratórias possam estar acometendo de forma semelhante populações diferentes, em virtude de fatores climáticos favorecidos pela piora da qualidade do ar e de condições de moradia em grandes centros urbanos (ABRANTES *et al.*, 1998).

Segundo CARMO *et al.* (2010) e ANDRADE FILHO *et al.* (2013), tem sido observado que, na Região Amazônica, umidade e queimadas podem levar crianças a desenvolverem pneumonias e outras doenças do trato respiratório, elevando os números de internação hospitalar.

6.2 USO DE ANTIMICROBIANOS

Diversos estudos mostram que, nos hospitais brasileiros, os antibióticos têm sido o grupo de medicamentos mais prescrito e o mais estudado nas últimas duas décadas devido a um

aumento no consumo. (NOVAES E GOMES (2007); SANTOS *et al.* (2011); FERREIRA *et al.* (2012); LOUREIRO *et al.* (2013).

Nos Estados Unidos, esse aumento de consumo de antibióticos tem elevado os custos em cerca de 7 bilhões de dólares anualmente, sendo mais de 4 bilhões utilizados para tratamento de cepas resistentes. Além dos custos, outra razão para o estudo do uso desse grupo de fármacos é o risco de resistência bacteriana e também de RAM, principalmente quando o público alvo são crianças. Independentes da faixa etária, pacientes de UTI estão muito mais expostos a uso de antimicrobianos, dada a sua condição clínica. Esse uso pode ser isolado ou associado (HINRICHSEN 2009).

Observa-se que, em enfermaria pediátrica, 97% dos pacientes teve, ao menos, um antimicrobiano prescrito (IFTODA *et al.*, 2005). Neste trabalho, 48% dos pacientes receberam dois antimicrobianos concordando com os dados de MAZZEO *et al.* (2005) em que 12% recebeu a prescrição de dois ou mais antibióticos, sendo a ceftriaxona o antibiótico mais prescrito, sozinha ou associada, por ser um fármaco de amplo espectro. Vale ressaltar que, por razões administrativas, houve desabastecimento de medicamentos durante os seis primeiros meses de coleta desta amostra na UTIP. Dessa forma, o único antimicrobiano com abastecimento regular neste hospital era a ceftriaxona. O uso indiscriminado desse fármacos pode contribuir para um maior tempo de internação por falha terapêutica bem como contribuir para o aumento da resistência bacteriana.

A associação de fármacos é uma prática prevista na literatura visando potencializar o efeito e a obtenção de cura com maior brevidade. Na prática, todos os indivíduos submetidos à terapia farmacológica com dois ou mais medicamentos estão expostos aos efeitos das interações medicamentosas, mas determinados grupos são mais suscetíveis como é o caso das crianças (OSÓRIO-DE-CASTRO, 2004). Nesta amostra, 0,8% dos pacientes receberam 4 antimicrobianos concomitantemente. Segundo QUEIROZ *et al.* (2014), a classe dos antibióticos está entre os grupos mais envolvidos em IMP em uma UTIN. Esse uso deve ser feito de maneira cautelosa para não contribuir para a resistência bacteriana, bem como para o aparecimento de RAM.

De acordo com RUVINSKY *et al.* (2011), os pediatras prescrevem antibióticos mais que outros especialistas. Essa realidade foi descrita quando um terço dos pacientes com infecções agudas do trato respiratório ou em quadros pós-operatórios receberam antibióticos de maneira

inadequada em um hospital pediátrico de alta complexidade na Argentina. A frequência de uso inadequado desse grupo de fármacos ocorre, dentre outros fatores, pelo fato de, nas crianças, na grande maioria das vezes, as infecções mais frequentes serem de etiologia viral e não necessitarem de antibióticos.

Porém, ainda segundo RUVINSKY *et al.* (2011), quando as crianças apresentam infecções bacterianas, elas ficam mais vulneráveis e desenvolvem quadros mais complicados. Por essa razão, é importante que os órgãos oficiais de saúde produzam fontes de informação atualizadas que auxiliem na prática adequada de uso de fármacos, as seleções de medicamentos dos hospitais sejam construídas com bases nessas fontes e fundamentem-se paradigma de condutas baseadas em evidências, conforme é preconizado pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais), produzida pelo MS.

No Brasil, além da RENAME, o FTN contém informações científicas, isentas de conflitos de interesse e com base em evidências, sobre os fármacos constantes da RENAME. As informações visam subsidiar profissionais de saúde para a prescrição, dispensação e uso dos medicamentos indispensáveis à nosologia prevalente. A estrutura do FTN favorece a consulta de forma rápida e objetiva, adequada ao cotidiano dos serviços de saúde em todas as faixas etárias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010a).

Tanto a RENAME quanto o FTN estão disponíveis. Porém, suas versões precisam ser atualizadas em intervalos de tempos menores visto que, suas versões mais recentes datam de 2010. Essas referências, juntamente com os protocolos clínicos e outras publicações pertinentes desenvolvidas por sociedades profissionais e comunidade científica, podem ser uma boa ferramenta para o corpo clínico quanto à segurança no uso de medicamentos em crianças. Além disso, no caso de neonatos, no Brasil, o corpo clínico não utiliza essa referência para consulta na hora de prescrever. Utilizando-se de referências internacionais, é possível que também haja divergências na prescrição médica.

Quanto à via de administração, os dados encontrados neste estudo também concordam com os estudos de FRANÇA E COSTA (2006), no qual a via endovenosa foi citada como sendo a mais utilizada. Esta via apresenta algumas vantagens importantes na administração do medicamento, principalmente em pacientes de UTIP, que ficam quase todo o período de internação sedados ou entubados, devido ao seu estado crítico. Porém, o risco de mau uso, de infecção hospitalar e outros eventos adversos fazem com que o cuidado ao utilizar essa via seja

maior ainda, em virtude de inúmeros exemplos que a mídia tem mostrado em relação à administração de substâncias trocadas em cateteres, causando na maioria das vezes, lesões e até óbito do paciente.

Apesar de, para o paciente pediátrico, o uso da via endovenosa ser oneroso (PETERLINI *et al.*, 2003), traumático e doloroso, vale ressaltar que a maioria dos antimicrobianos utilizados não dispunham de outra apresentação comercial, além da injetável.

Trabalho realizado por LOUREIRO *et al.* (2013) mostra que em enfermarias pediátricas, onde o paciente encontra-se com o quadro mais estável, com a possibilidade de não estar entubado e poder deglutir, a via oral prevaleceu. Essa via também implica riscos, porém de menor gravidade. Entre todos os pacientes hospitalizados, estima-se que aproximadamente 3% desenvolvam um evento adverso grave decorrente do uso de medicamentos durante sua internação embora a frequência seja similar para crianças e adultos, o risco para erros com potencial para causar dano é três vezes maior entre os pacientes pediátricos (LESAR *et al.*, 2006).

Tudo aquilo que foi explanado até aqui, reforça ainda mais a necessidade de se trabalhar com equipes multidisciplinares, protocolos para tratamentos de doenças, listas de medicamentos essenciais e guias farmacoterapêuticos com informações atualizadas sobre o uso desses medicamentos incluindo subsídios sobre dose, posologia, via mais adequadas a uma prática mais segura em crianças.

6.3 USO OFF-LABEL

Neste trabalho, ao avaliar a forma como foram prescritos os antimicrobianos, ainda que indicados nas referências, em 65,2% (n=246) dos casos houve uso *off-label*. A alta frequência deste uso também foi vista nos dados de LEE *et al.* (2013) onde 92% das prescrições pediátricas de uma UTIN e uma UTIP, na Malásia, havia pelo menos um medicamento prescrito da forma *off-label* e, entre eles, os antimicrobianos. Concordam também com os dados de FERREIRA *et al.* (2012) cujo estudo realizado em uma UTIP de Belo Horizonte demonstrou pelo menos um medicamento prescrito de forma *off-label* com destaque para o grupo dos antimicrobianos.

O fato de o sistema imunológico ser menos eficiente durante os 12 primeiros meses de vida faz com que esta faixa etária se torne mais suscetível a contrair infecções agudas, com complicações sistêmicas, resultando em um maior número de internações (PIVA E GARCIA, 2005). Isso também deixa essa população mais exposta a riscos de outros problemas relacionados a medicamentos.

Estudo realizado em uma enfermaria pediátrica no Hospital de Fortaleza, mostrou que 45,8% dos pacientes receberam alguma prescrição de medicamentos *off-label* e os lactentes foram os mais expostos a esse uso, em 40,8% dos casos. Esse mesmo autor também destaca que 49,9% dos itens que foram definidos como *off-label*, também são considerados *off-label* para as mesmas indicações em adultos, ou seja, esta realidade, ainda que em menor escala, se apresenta também na terapêutica de adultos (LOUREIRO *et al.*, 2013).

Alta frequência de uso de medicamentos não apropriados para crianças não são exclusividade das UTIPs. Taxas muito expressivas também foram observadas em outros locais de assistência pediátrica (CARVALHO *et al.*, 2003). Destaca-se o estudo em um hospital pediátrico, na Austrália, onde 57% dos pacientes receberam pelo menos um medicamento *off-label* em seus tratamentos, dos mais diversos grupos farmacológicos (BALLARD *et al.*, 2013).

Existe uma variação muito ampla nas informações quanto à dose, posologia e indicação para cada faixa etária pediátrica. E essa variação observada no uso *off-label* de antibióticos pode ser atribuída à heterogeneidade entre as populações estudadas quanto à idade das crianças. Apesar deste uso não ser aprovado, muitas vezes ele é o único recurso que os clínicos têm para tratamentos em crianças, por não haver alternativas seguras, eficazes e disponíveis para esse público (TANSARLI *et al.*, 2012).

Segundo FERREIRA (2011), essa prática mundial é comum e tem sido amplamente aceita pela comunidade médica não sendo considerada uma violação dos padrões de cuidados de saúde mesmo sabendo dos riscos que estão envolvidos.

A falta de informações para o uso em crianças, a inadequação das dosagens recomendadas e a administração por via não referenciada também são razões para o exercício desta prática. Outra razão está na carência de preparações medicamentosas para essa faixa etária, também observada no estudo de GOLOCORBIN-KON *et al.* (2015).

No Brasil, entre as variáveis que caracterizam o uso *off-label*, a mais frequente foi a dose, seguida de idade e via de administração (FERREIRA, 2011; FERREIRA *et al.*, 2012). No presente trabalho verificou-se que, em 51% dos casos, a dose de antimicrobianos esteve em desacordo com o previsto na literatura, fator que demonstra concordância com o estudo de FERREIRA *et al.* (2012) em UTIP de Belo Horizonte.

Os dados coletados neste trabalho demonstram que em 41% dos casos, a dose de antimicrobianos foi considerada superior, fator que entra em concordância com o estudo de BALLARD *et al.* (2013), em hospital da Austrália, onde a dose maior do que a indicada foi observada em 13% das prescrições e com LEE *et al.* (2013) em UTIN e UTIP, na Malásia onde 21% das doses eram mais altas do que o recomendado na literatura.

No caso de antimicrobianos, quando as doses não estão adequadas, todo o tratamento pode ficar comprometido. Quando superiores ou não indicadas para determinada doença ou idade, o risco de produzir reações adversas se torna ainda maior. Quando inferiores, o medicamento não produz o efeito desejado. Isso prolonga o tempo de internação, aumenta os custos e contribui para o aumento da resistência bacteriana (FERREIRA, 2011).

Um dos fatores para que essa frequência relacionada à dose seja alta, se deve à ausência de formulações pediátricas, levando a cálculos complexos para a utilização da dosagem adequada. Esta conduta leva a prejuízos de ordem clínica como ausência de informações sobre estabilidade físico-química e microbiológica.

As doenças mais graves, como pneumonia, requerem uso de antimicrobianos e embora na maioria dos prontuários as doses prescritas de antimicrobianos tenham respeitado a preconizada pela literatura, foram encontradas doses abaixo do mínimo ou acima do máximo recomendado para a maioria dos medicamentos durante o período do estudo.

A justificativa do ajuste de dose dos medicamentos citados alhures para crianças está relacionada ao seu quadro clínico, às suas características, que podem interferir na farmacocinética e farmacodinâmicas, diferentes dos adultos. Em diversas publicações científicas e também na prática clínica, a extrapolação da dose de adultos para crianças por meio de cálculos matemáticos é uma realidade. Há recomendações sobre seu uso por meio de guias, de formulários terapêuticos, consensos protocolos e outros documentos que os hospitais podem desenvolver (CELLA *et al.*, 2010). Neste trabalho, as informações encontradas no guia

farmacoterapêutico foram consolidadas e resultaram em um manual que pode ser usado pelo corpo clínico da unidade.

Mesmo entre as agências que regulam medicamentos, há controvérsias de uso para esses fármacos. Estudo feito por LOZANO-ORTIZ (2015) comparou as fichas técnicas de 22 antibióticos mais prescritos em um hospital espanhol, feitas pelo FDA (*Food and Drug Administration*), pela Agencia Espanhola de Medicamentos e Productos Sanitarios (AEMPS) e também pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA).

Verificou-se que houve discrepância nas doses em relação às recomendações das fichas técnicas em 36% dos casos. Em 27%, a dose estava acima do permitido. Mesmo havendo recomendações de uso nos diferentes países, estas esbarram em informações que não se assemelham, e o resultado disso é expresso nas prescrições nas quais se encontram doses diferentes das preconizadas.

Quanto aos demais fatores que caracterizam o uso *off-label*, HSIEN *et al.* (2008) mostraram em seu estudo, realizado em hospital pediátrico na Alemanha, que também lá, a dose, posologia, via e idade nem sempre são prescritas de acordo com as referências, configurando o uso *off-label*. Neste estudo, dose e posologia foram as variáveis mais relacionadas ao uso *off-label*, assim como nos resultados de GOMES *et al.* (2015) em um hospital pediátrico em Manaus, também no Norte do Brasil. A combinação de fatores que caracterizam o uso *off-label* deixa o uso de medicamentos em crianças ainda mais perigoso, e o resultado do tratamento mais incerto.

Neste trabalho, somente em 0,3% das prescrições foram usadas uma via de administração de maneira diferente do preconizado na literatura, concordando com os resultados de BALLARD *et al.* (2013). A utilização excessiva da via parenteral, além de encarecer o tratamento de pacientes internados, predispõem ao aparecimento de efeitos indesejáveis, podendo inclusive chegar a uma superinfecção, no caso de antimicrobianos, e ineficácia da medicação, prolongando o tempo de permanência no hospital e aumentando os custos finais do tratamento (IFTODA *et al.*, 2005). Vale ressaltar que as formas farmacêuticas disponíveis no mercado de antimicrobianos para uso no âmbito hospitalar são quase na totalidade para uso endovenoso.

O uso *off label* também propicia EA, conforme observado na revisão realizada por FERREIRA (2011), cuja incidência de RAM em pacientes em uso de pelo menos um

medicamento *off-label* foi de até 28%, bem como no estudo de BALLARD *et al.* (2013), onde cinco RAMs foram verificadas na amostra, sendo duas destas envolvendo medicamentos de uso *off-label*.

Alguns medicamentos, sob a ótica do ambiente de UTI, apresentam pouca relevância terapêutica, mas, se for considerada a gravidade da doença, a maior exposição aos medicamentos, especialmente dos recém-nascidos, na época de maior desenvolvimento e imaturidade dos órgãos, aumenta a vulnerabilidade desses pacientes a reações adversas, aumentando os riscos de sequelas, bem como a necessidade de outras intervenções durante ou após o tratamento (COSTA *et al.*, 2009). A literatura sempre relembra que crianças não são adultos pequenos e a ação dos medicamentos em seus organismos ainda imaturos pode trazer-lhes consequências indesejáveis.

A Espanha tem normativas para uso de fármacos em condições *off-label* que exigem justificar e registrar as decisões deste uso nos prontuários e obter o conhecimento ainda que verbal dos responsáveis pela criança. Mesmo assim, (PIÑEIRO PÉREZ *et al.*, 2014) mostram que 22% dos pediatras não apresentam essas justificativas.

Os estudos realizados para a determinação da prevalência do uso *off-label* de medicamentos no Brasil ainda são escassos. Na revisão de literatura feita por FERREIRA (2011) foram encontrados 13 estudos de 10 países diferentes, sendo a maioria europeus (n=7), com pacientes de 0 a 18 anos, prospectivos, realizados em várias complexidades de atendimento, desde consultórios até UTIP. Muitos desses países consideram como uso *off-label* o uso de medicamentos não licenciados, como é o caso do Reino Unido, onde a prevalência de *off-label* é de 12% em crianças.

No Brasil, também é considerado como o uso *off label* o uso não aprovado, que não consta da bula. A ANVISA também considera que essa conduta é feita por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado (ANVISA, 2005).

Ainda, segundo a ANVISA, um uso autorizado no Brasil pode ser uso *off label* em outros países, já que a classificação de uma indicação como *off label* pode variar temporalmente e de lugar para lugar e finaliza dizendo que o uso *off label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto.

Quanto ao uso de medicamentos, em especial os antimicrobianos, no Brasil, a azitromicina é referenciada pelo FTN para uso em crianças de 2 a 10 anos, em casos de infecção genital por *Clamídia*, tracoma ou para profilaxia de endocardite. A claritromicina é referenciada para uso pelo FTN em crianças, somente na forma oral, para casos de infecção por micobacterioses atípicas. Todos os pacientes que usaram azitromicina e claritromicina nesta amostra tinham menos de um ano e apresentavam quadros clínicos de doenças do trato respiratório como pneumonia, bronquiolite e coqueluche, portanto, um uso não referenciado.

Por outro lado, de acordo com o protocolo para tratamento de coqueluche, publicado pelo MS (2014), a azitromicina e a claritromicina são recomendadas preferencialmente, para todas as faixas etárias na pediatria. Esse documento foi revisto recentemente com base nos guias de Vigilância do *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), dos Estados Unidos e da Agência Inglesa *Health Public Protection*, (Ministério da Saúde 2016a).

Tendo em vista as evidências científicas dos benefícios e a disponibilidade desses fármacos, a azitromicina é preconizada como primeira escolha no tratamento e quimioprofilaxia da coqueluche e a claritromicina como segunda escolha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016a). Porém, na clínica, essa informação conflita com as referências mais usadas no cotidiano como o FTN e o Bulário da ANVISA, datado do ano de 2010. Isso pode gerar dúvidas aos prescritores no dia a dia. Daí a necessidade de haver atualizações constantes dessas referências visando uma prática mais segura.

As informações acima ressaltam a magnitude desse problema também no Acre. Crianças são expostas a medicamentos fora das indicações para uso. A carência de formulações apropriadas a elas e a forma de uso podem expor esses pacientes a eventos adversos mais graves, inclusive erros de medicação, principalmente em crianças menores. VALLS-I-SOLER *et al.* (2011) ressaltam a necessidade de que os países tomem medidas que estimulem a indústria farmacêutica a desenvolver medicamentos para esse grupo populacional, mediante ensaios clínicos pediátricos, visto ser esse um problema global.

Com base nessa realidade, a União Europeia adotou algumas medidas para minimizar esse problema e estimular a indústria farmacêutica a colaborar na produção de medicamentos adequados à pediatria. Assim, desde 2007, todos os pedidos de autorização de comercialização de novos medicamentos têm de incluir resultados de estudos realizados em crianças de

diferentes idades. O Comitê de Pediatria (PDCO) determina quais estudos devem ser feitos e os descrevem em Planos de Investigação Pediátrica (PIPs).

A exigência também se aplica quando uma empresa pretende aprovar uma nova indicação, forma farmacêutica e via de administração de um medicamento que já está autorizado e patenteado. Como incentivo, medicamentos que tenham sido autorizados na União Européia com resultados dos PIPs incluídos na informação do produto são elegíveis para uma extensão de sua patente por seis meses, mesmo quando os resultados dos estudos são negativos. Essa ação já apresentou resultados positivos, como a autorização de novos usos para pediatria de medicamentos já existentes e novas formas farmacêuticas adaptadas para crianças (EMA, 2016).

Outra ação importante aconteceu com a publicação do BNF (*British National Formulary*) a partir de experiências clínicas com o uso *off-label* e também a partir de poucos ensaios clínicos já disponíveis na literatura, no Reino Unido. Quando confrontados os resultados deste estudo com o BNF, verificou-se que somente 10,9% dos antimicrobianos utilizados não estavam de acordo com essa referência, entre eles: ampicilina + sulbactam, cefalotina, ciprofloxacino, meropenem e oxacilina. Vale ressaltar que nenhum deles consta na lista dos mais prescritos neste estudo.

Nos Estados Unidos, a pesquisa pediátrica é estimulada pelo *Pediatric Research Equity Act*. Os pedidos de aprovação seguem a Norma Pediátrica (*Pediatric Rule*), desde abril de 1999, na qual, para que ocorram mudanças no princípio ativo, na indicação, forma farmacêutica, posologia, ou via de administração, os detentores de registro devem incluir a avaliação pediátrica pela indústria farmacêutica que fez as pesquisas para adultos, a menos que a exigência seja dispensada.

A ação citada acima incentiva patrocinadores ou detentores de registro já aprovados para voluntariamente realizar estudos pediátricos e qualificar-se para um período adicional de seis meses de comercialização com exclusividade. O uso de medicamentos *off-label* envolve muitos grupos terapêuticos de ampla utilização, entre eles os antibióticos, ressaltando-se assim a dificuldade de padronização dos medicamentos no âmbito hospitalar, não só no Brasil, como em outros países, devido ao limitado número de preparações licenciadas para uso pediátrico.

Em pediatria, estima-se que o uso *off-label* seja maior em 90%, enquanto em adultos, esse uso varia entre 7,5 e 40% das prescrições. Segundo consta na literatura brasileira, as classes

terapêuticas mais frequentemente prescritas como *off-label* para crianças foram os diuréticos, antimicrobianos e anti-helmínticos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012a).

6.4 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS (IM)

As IMs podem levar a EAs graves o suficiente para prolongar o tempo de hospitalização e até comprometer funções vitais dos pacientes. Esse cenário se agrava quando se trata de crianças muito jovens, como os lactentes, faixa etária predominante nesse estudo, que ainda possuem suas funções metabólicas em desenvolvimento.

No presente trabalho encontrou-se 47% de IMP com uma média de 1 IMP /prescrição e 25% dos medicamentos envolvidos nessas IMP eram antimicrobianos. Um estudo realizado por QUEIROZ *et al.* (2014), encontrou 170 IMP em 51,26% das prescrições analisadas, com uma média de 2,78 interação/prontuário em UTIN.

Poucos estudos a respeito de IM em pacientes pediátricos em UTIP estão disponíveis na literatura para comparação. Alguns estudos como o de NOVAES E GOMES (2006), IFTODA *et al.* (2005), investigaram pacientes pediátricos em enfermarias. Outros autores, como CEDRAZ E SANTOS JUNIOR (2014), pesquisaram este assunto na perspectiva dos adultos, dificultando assim a comparação.

O caráter multifatorial das IMPs pode ter influenciado em sua alta frequência no presente estudo. FREDERICO (2012) comenta que alguns desses fatores são: o local da pesquisa (ambulatório, hospital); as classes terapêuticas envolvidas; as características da amostra investigada (idade, sexo, estado fisiopatológico, tipo de alimentação); o modo de administração dos medicamentos (dose, via, intervalo e sequência da administração); os hábitos dos profissionais quanto às prescrições e o uso irracional de medicamentos.

O risco de IMP tende a aumentar no âmbito hospitalar, porque novos fármacos são frequentemente adicionados à terapia existente. Foi verificado que a partir de 6 medicamentos há uma possibilidade maior de frequência das IMP. A associação entre IM e a quantidade de medicamentos está bem documentada na literatura. É estimado que as interações ocorram em 3 a 5% dos pacientes que recebem poucos medicamentos e, quando 10 a 20 fármacos são

administrados, essa taxa pode chegar a 20% (MARTINBIANCHO *et al.* (2007); CEDRAZ E SANTOS JUNIOR, 2014).

Ampicilina, gentamicina e amicacina estão entre os antimicrobianos que mais estiveram envolvidos em IMP, como mostra o trabalho de QUEIROZ *et al.*, (2014). Uma das razões é porque, de acordo com os protocolos da Sociedade Brasileira de Pediatria, esses fármacos são muito utilizados em crianças internadas em UTIP e UTIN em tratamentos empíricos, devido à baixa indução de resistência, alta sensibilidade dos bastonetes gram-negativos à amicacina, além da ampla disponibilidade e baixo custo dos mesmos. O uso cauteloso de aminoglicosídeos devido ao risco de nefro e ototoxicidade deve ser considerado, especialmente quando em uso com outras drogas potencialmente nefro e ototóxicas como, por exemplo, a vancomicina (CALIL e CALDAS, 2012).

Neste trabalho também foi observado IMP envolvendo outros grupos farmacológicos, aqui principalmente representados pelo midazolam e a fentanila concordando com estudo de CEDRAZ E SANTOS JUNIOR (2014).

Apesar do midazolam ser um fármaco que necessita de uma maior atenção durante seu preparo e administração, por ser um dos medicamentos mais frequentemente associado com eventos adversos graves para o paciente, na prática clínica, esse medicamento, associado a fentanila, é comumente usado em UTI, por ser o medicamento de primeira escolha para a sedação e analgesia de pacientes submetidos a procedimentos invasivos (LIMA E CASSIANI, 2009).

Já, os inibidores da bomba de prótons (IBP), como o omeprazol, terceiro medicamento envolvido em IMP neste trabalho, normalmente apresentam maior efeito inibidor da secreção gástrica do que os antagonistas dos receptores histamínicos. Essa característica determina a escolha preferencial deste fármaco para o tratamento de lesões do trato gastrointestinal e também para a profilaxia da úlcera de stress (TAXONERA, 2002).

Um estudo realizado com 328 médicos, mostrou que não há consenso na utilização destes fármacos na prática clínica por longo período de tempo. As indicações não são claras e essa prática pode levar a um custo excessivo além da possibilidade de causar prejuízos ao paciente, embora, nos casos críticos, essa conduta seja recomendada em especial para aqueles com ventilação mecânica, coagulopatia e grandes queimados (LAM *et al.*, 1999).

Mesmo assim TAXONERA (2002) mostra que o uso de drogas anti-secretoras é seguro e de grande utilidade para fins terapêuticos e de diagnóstico profiláticos. Ele reafirma ainda que essa prática pode induzir a utilização adequada, mas também o seu uso indiscriminado e excessivo pode levar a complicações e despesas desnecessárias.

A furosemida foi o quarto, dentre os cinco medicamentos mais envolvidos em IMP. Assim como nos estudos de QUEIROZ *et al.* (2014), esse medicamento faz parte da lista de Medicamentos Potencialmente Perigosos (MPP) do Instituto para práticas Seguras no Uso dos Medicamentos (ISMP) e seu uso requer uma maior atenção visando evitar eventos adversos de maior gravidade em crianças (ISMP, 2016).

Segundo OLIVEIRA e LIMA-DELLAMORA (2013), esse medicamento está entre os fármacos que tem relatos na literatura de interações graves e precisam de monitoramento durante o uso.

A interação entre furosemida e dipirona também esteve presente nesta amostra assim como nos estudos de PIVATO JÚNIOR *et al.* (2009). A dipirona está entre os medicamentos mais prescritos (SEHN *et al.*, 2003). No FTN, a dipirona é um medicamento que possui restrições de uso para crianças de acordo com o peso e a idade. Ela não deve ser utilizada em crianças com menos de 2 meses ou abaixo de 5 quilogramas. Mesmo assim, a dipirona se repetiu em 14% (n=240) nas prescrições de pacientes com até um mês de idade.

Em nenhuma das IMP mais frequentemente encontradas a documentação existente na literatura é considerada excelente. BACKES (2013) faz uma observação quanto à baixa quantidade de interações que possuem documentação excelente, e diz que isso remonta a um ciclo vicioso, no qual talvez não se tenha notificações suficientes de danos causados pela interação, não tendo documentação suficiente, a interação pode ser classificada como um peso menor pelo profissional na hora da intervenção, além de conter menos sinais/sintomas e alternativas de manejo documentadas para o reconhecimento clínico, assim seus efeitos podem passar despercebidos, o que também não gera uma notificação e não contribui para a alimentação de banco de dados mundiais.

Apesar das interações medicamentosas serem, na atualidade, um dos temas mais importantes da farmacologia para a prática clínica dos profissionais de saúde, a frequência das interações clinicamente importantes é pouco descrita na literatura (SECOLI, 2001).

6.5 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Este estudo apresenta como limitação o fato de ter sido realizado em apenas uma UTIP com poucos leitos. A apresentação dos prontuários, com rasuras, falta de dados sobre os medicamentos falta de informações sobre o quadro clínico do paciente, também é um limitante para a pesquisa. Ainda, por ter pesquisado apenas a prescrição das primeiras 24 horas, não foi possível verificar a ocorrência de EAM causados pelas IMP ou pelo uso *off label* dos medicamentos prescritos. Mesmo com essas limitações, por se tratar do primeiro estudo desse tipo em um serviço de referência para o Estado do Acre, seus resultados representam um diagnóstico situacional local, permitindo o planejamento e ações de intervenção que podem garantir maior segurança aos pacientes pediátricos hospitalizados.

6.6 CONTRIBUIÇÕES DO ESTUDO

Esse trabalho, primeiro estudo sobre uso de medicamentos em crianças feito no Estado e o segundo na Região Norte, serviu para mostrar que a UTIP, serviço de referência para a população pediátrica do Acre, tem falhas que podem ser minimizadas. As prescrições apresentam riscos de potenciais interações medicamentosas, pelo uso *off-label*, característicos nessa população.

Esses dados chamam a atenção para que as UTIPs, em especial a do Acre e demais serviços de UTIP espalhados pelo país, possam implementar controle nas prescrições com supervisão do farmacêutico presente nas equipes multidisciplinares, como previsto em lei para colocar barreiras e minimizar eventos adversos, contribuindo assim, para a segurança do paciente como primeira meta, e proporcionando um serviço de qualidade superior a esses pacientes.

7 - CONCLUSÕES:

1. O uso de antimicrobianos na UTIP estudada mostrou-se elevada. Duzentas e trinta e uma crianças (93,9%) receberam a prescrição de pelo menos um antimicrobiano nas primeiras 24 horas de internação. A ceftriaxona foi o antimicrobiano mais prescrito (32,7%) e a via endovenosa foi a mais utilizada para administração dos antimicrobianos (96%).
2. Observou-se o uso *off-label* de antimicrobianos em 65,2% das prescrições, sendo a dose o principal fator para o uso não indicado, quer isoladamente, como em 31,6% dos casos, quer seja combinada com outros fatores.
3. Na amostra, foram prescritos 101 medicamentos, de diferentes grupos farmacológicos. Destes, 47% envolveram-se em IMP dos quais, 25% eram antimicrobianos, destacando-se ampicilina e gentamicina. Dentre os demais medicamentos, os mais envolvidos com PIM foram midazolam, fentanil, omeprazol, furosemida e dipirona.
4. A maioria das IMP foi de gravidade moderada (54,7%), ou seja, a interação pode resultar em uma exacerbação da condição do paciente ou requerer uma alteração no tratamento. As IMP identificadas possuem documentação razoável (56,8%).

8 - REFERÊNCIAS

Abrantes MM, Lamounier JA, Faria JF, Diniz CM, Cunha FAF. Causas de internações de crianças e adolescentes nos hospitais do SUS em Minas Gerais entre 1994 e 1995. *Inf Epidemiol SUS*. 1998;7(1):95-104.

Andrade Filho VS, Artaxo P, Hacon S, Carmo CN, Cirino G. Aerosols from biomass burning and respiratory diseases in children, Manaus, Northern Brazil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(2):239-47.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Registro de Medicamentos: como a ANVISA vê o uso *off-label* de medicamentos. Brasília (DF); 2005. [acesso em 20 mar 2016]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm; 2005

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC 7, de 24 de fevereiro de 2010. Boas práticas em serviços de saúde. Brasília (DF); 2010 [acesso em 29 set 2016]. Disponível em: <http://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-7-de-24-de-fevereiro-de-2010>

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Brasília (DF); 2013 [acesso em 20 mar 2016]. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp

Backes P. Identificação e avaliação de potenciais interações medicamentosas em prescrição de pacientes internados no Hospital Universitário da UFSC [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC; 2013.

Ballard CD, Peterson GM, Thompson AJ, Beggs SA. Off-label use of medicines in paediatric inpatients at an Australian teaching hospital. *J Paediatr Child Health*. 2013;49(1):38-42.

Butt W. Outcome after pediatric intensive care unit discharge. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(1):1-3.

Cabral IE, Silva JJ, Zilmann DO, Moraes JR, Rodrigues EC. A criança egressa da terapia intensiva na luta pela sobrevivência. Rev Bras Enferm. 2004;57(1):35-9.

Calil R, Caldas JPS. Uso racional e seguro de antibióticos em neonatologia. 2012 [acesso em 1 out 2016]. Disponível em:
[http://www.sbp.com.br/pdfs/USO_RACIONAL_SEGURO_ANTIBIOTICOS_NEONATOL
OGIA2.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/USO_RACIONAL_SEGURO_ANTIBIOTICOS_NEONATOLOGIA2.pdf)

Carmo CN, Hacon S, Longo KM, Freitas S, Ignotti E, Leon AP, et al. Associação entre material particulado de queimadas e doenças respiratórias na região sul da Amazônia brasileira. Rev Panam Salud Publica. 2010;27(1):10-6.

Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (*off-label*): prática e problemas. Rev Port Cardiol. 2013;32(9):681-6.

Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, Martinbiancho J, Trotta EA. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. J. Pediatr (Rio J.). 2003;79(5):397-402.

Cedraz KN, Santos Junior MC. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA Rev Soc Bras Clin Med. 2014;12(2):1-7.

Cella M, Knibbe C, Danhof M, Della Pasqua O. What is the right dose for children? Br J Clin Pharmacol. 2010;70(4):597-603.

Chavez-Bueno S, Stull TL. Antibacterial agents in pediatrics. Infect Dis Clin North Am. 2009;23(4):865-80.

Costa PQ, Rey LC, Coelho HLL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. J Pediatr (Rio J.) 2009;85(3):229-35.

Einloft PR, Garcia PC, Piva JP, Bruno F, Kipper DJ, Fiori RM. Perfil epidemiológico de dezesseis anos de uma unidade de terapia intensiva pediátrica. Rev Saúde Pública. 2002;36(6):728-33.

EMA – European Medicines Agency. Paediatric medicine. London; 2016 [acesso em 15 maio 2016]. Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema>

Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP, Fagundes EDT, A alta prevalência de prescrições de medicamentos *off-label* e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. Rev Assoc Med Bras. 2012;58(1):82-7.

Ferreira LA, Ibiapina CC, Fagundes EDT, Machado MGP. Medicamentos *off label* e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. Rev Eletron Farm [Internet]. 2011 [acesso em 1 abr 2016];8(3):114-26. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/15807>

França FB, Costa AC. Perfil farmacoterapêutico de pacientes em uso de antimicrobianos em hospital privado em Fortaleza – Ceará. Rev Bras Promo Saúde. 2006;19(4):224-8.

Frederico PM. Interações medicamentosas potenciais dos anti-hipertensivos: uso perigoso em idosos [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Osvaldo Cruz; 2012.

Gimenes AHS, Baroni MMF, Rodrigues PJN. Interações medicamentosas potenciais em Unidade de Terapia Intensiva adulto de um hospital público estadual. Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde. 2014;5(4):19-24.

Golcorbin-Kon S, Ilikovic I, Mikov M. Reasons for and frequency of off-label drug use. Med Pregl. 2015;68(1-2):35-40.

Gomes VP, Silva KM, Oliveira CS, Magalhães IRS. Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital. Farm Hosp. 2015;39(3):176-80.

Gonçalves ACS, Caixeta CM, Reis, AMM. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2009;30(2):49-54.

Hinrichsen SL, Santos C, Diniz T, Gallindo M, Damásio S, Brito CA. Infecções em UTI. In: Hinrichsen SL. *Doenças infecciosas e parasitárias*. Rio de Janeiro: MEDSI; Guanabara Koogan; 2005. p. 988-1031.

Hinrichsen SL, Vilella TAS, Lira MCC, Moura LCRV. Monitoramento do uso de medicamentos prescritos em Unidade de Terapia Intensiva. *Rev Enferm UERJ.* 2009;17(2):159-64.

Hsien L, Breddemann A, Frobel AK, Heusch A, Schmidt KG, Laer S. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharm World Sci.* 2008;30(5):497-502.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Rio de Janeiro; 2016 [acesso em 2016 abril 16]. Disponível em:
ftp.ibge.gov.br/Indicadores_Sociais/Crianças_e_Adolescentes/1997/Características_Gerais/

Iftoda DML, Franco LM, Lopes LC, Carvalho MA, Alves MIF, Chaud MV, et al. Estudo da utilização de antimicrobianos e outros fármacos para distúrbios do trato respiratório em pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2005;26(1):39-45.

ISMP – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. 2016 [acesso em 20 jun 2016]. Disponível em: <http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/06/CLORETO-DE-POT--SSIO-CONCENTRADO-INJET--VEL-V1N1-2012.pdf>

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kaufman RE. Developmental pharmacology-drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med.* 2003;349(12):1157-67.

Lam NP, Lê PD, Crawford SY, Patel S. National survey of stress ulcer prophylaxis. *Crit Care Med.* 1999;27(1):98-103.

Lanetzki CS, Oliveira CAC, Bass LM, Abramovici S, Troster EJ. O perfil epidemiológico do Centro de Terapia Intensiva Pediátrico do Hospital Israelita Albert Einstein. *Einstein (São Paulo)*. 2012;10(1):16-21.

Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(6):1025-9.

Lesar TS, Mitchell A, Sommo P. Medication safety in critically III children. *Clin Pediatr Emerg Med*. 2006;7(4):215-25.

Leite SN, Vieira M, Veber AP. Estudos de utilização de medicamentos: uma síntese de artigos publicados no Brasil e América Latina. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2008;13 Supl:793-802.

Lima REF, Cassiani SHB. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2009;17(2):222-7.

Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI, Mascarenhas MBJ, Fonteneles MMF. Uso de medicamentos *off-label* ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2013;4(1):17-21.

Lozano-Ortiz R. Uso de medicamentos en regímenes posológicos “off-label”. *Farm Hosp*. 2015;39(2):122-6.

Martinbiancho J, Zuckerman J, Santos L, Silva MM. Profile of drug interactions in hospitalized children. *Pharm Pract (Granada)*. 2007;5(4):157-61.

Martins MA. Infecções no paciente pediátrico e adolescente. In: Martins MA, coordenadora. *Manual de infecção hospitalar: epidemiologia, prevenção, controle*. 2. ed. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p. 237-61.

Mastroianni PC, Varallo FR, Barg MS, Noto AR, Galduróz JCF. Contribuição do uso de medicamentos para a admissão hospitalar. *Braz J Pharm Sci.* 2009;45(1):163-70.

Mazzeo F, Capuano A, Avolio A, Filippelli A, Rossi F. Hospital-based intensive monitoring of antibiotic-induced adverse events in a university hospital. *Pharmacol Res.* 2005;51(3):269-74.

Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? *Rev Assoc Med Bras.* 2001;47(4):332-7.

Micromedex®Solutions. Interações medicamentosas. Canadá; 2016 [acesso em 30 out 2015]. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>

Migdal M. Paediatric intensive care. *Pharm Policy Law.* 2010;12(1-2):167-8.

Ministério da Saúde (BR). Portaria n.º 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília (DF); 1998a [acesso em 29 jun 2016]. Disponível em: http://dicasdefarmacia.com.br/legislacao/portaria_federal_3916_GM_98.pdf

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância Sanitária Portaria n.º 466, de 04 de junho de 1998. Estabelece o Regulamento Técnico para o Funcionamento dos Serviços de Tratamento Intensivo e sua respectiva classificação de acordo com o grau de complexidade, capacidade de atendimento e grau de risco inerente ao tipo de atendimento prestado. *Diário Oficial União.* 5 jun 1998b

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Vigilância Sanitária Portaria n.º 2616, de 12 de maio de 1998. Estabelece o diretrizes e normas para a prevenção e o controle das infecções hospitalares. *Diário Oficial União.* 13 mai 1998c

Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Formulário Terapêutico Nacional. Brasília (DF); 2010a.

Ministério da Saúde (BR). Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: medicamentos excepcionais. Brasília (DF); 2010b.

Ministério da Saúde (BR), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. *Off-label use*: erro ou necessidade? Rev Saúde Pública. 2012a;46(2):398-9.

Ministério da Saúde (BR), Conselho Nacional de Saúde. Resolução N° 466, de 12 de dezembro de 2012 que trata de pesquisa em seres humanos e atualiza a resolução 196. Brasília (DF); 2012b [acesso em 30 jun 2014]. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/ultimas_noticias/2013/06_jun_14_publicada_resolucao.html

Ministério da Saúde (BR). Novas recomendações para vigilância epidemiológica da coqueluche. Brasília (DF); 2016a.

Ministério da Saúde (BR). Tabnet Win 32 3.0: D.29. RIPSAs. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde. Informações em Saúde. Brasília (DF); 2016b [acesso em 15 out 2016]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0204>

Ministério da Saúde (BR), Rede Interagencial de Informações para a Saúde - RIPSAs. Tabnet Win 32 3.0: D.29 Taxa de internação hospitalar (SUS) por causas selecionadas. Brasília (DF) 2012c [acesso em 26 mai 2014]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2012/d29.def>

Molina RCM, Marcon SS, Uchimura TT, Lopes EP. Caracterização das internações em uma unidade de terapia intensiva pediátrica, de um hospital-escola da Região Sul do Brasil. Ciênc Cuid Saúde. 2008;7 Supl 1:112-20.

Monreal MTFD, Gomes LO, Cardoso TM, Nunes CA, Silva ILS, Domingues EA. Avaliação dos indicadores de uso racional de medicamentos em prescrições de antimicrobianos em um hospital universitário do Brasil. Lat Am J Pharm. 2009;28(3):421-6.

Moura CS, Ribeiro AQ, Magalhães SMS. Avaliação de interações medicamentosas potenciais em prescrições médicas do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (Brasil). *Lat Am J Pharm.* 2007;26(4):596-601.

Moura CS, Acurcio FA, Belo NO. Drug-drug interactions associated with length of stay and cost of hospitalization. *J Pharm Pharm Sci.* 2009;12(3):266-72.

Novaes MRCG, Gomes KLG. Estudo de utilização de medicamentos em pacientes pediátricos. *Infarma.* 2006;18(7-8):18-20.

Oliveira DS. Interação medicamentosa: Parte II. *Cad Farm.* 1986;2(2):97-110.

Oliveira TF, Lima-Dellamora EC. Interações potencialmente perigosas: proposta de uma lista de referencia para pediatria. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2013;3(4):17-23.

Osório de Castro CGS, Teixeira CC. Interações medicamentosas. In: Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional.* 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004. p.67-72.

Paediatric Formulary Committee. *British National Formulary (BNFC) for children 2012-2013.* London: Pharmaceutical Press; 2012.

Paiva NA, Moura CS. Interações medicamentosas potenciais nas prescrições de pacientes pediátricos hospitalizados. *Rev Bras Farm.* 2012;93(4):463-8.

Peterlini MAS, Chaud MN, Pedreira MLG. Órfãos de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2003;11(1):88-95.

Piñeiro Pérez R, Ruiz Antorán MB, Avedano Solá C, Román Reichmann E, Cabrera García L, Cilleruelo Ortega MJ, et al. Conocimiento sobre el uso de fármacos *off-label* en Pediatría:

resultados de una encuesta pediátrica nacional 2012-2013 (estudio OL-PED). *An Pediatr.* 2014;81(1):16-21.

Piva PJ, Garcia PCR. *Medicina intensiva em pediatria.* Rio de Janeiro: Revinter; 2005.

Pivatto Júnior F, Godoy DB, Pires DFS, Pietrobon E, Rosa FTA, Saraiva JS, et al. Potenciais interações medicamentosas em prescrições de um hospital-escola de Porto Alegre. *Rev AMRIGS.* 2009;53(3):251-6.

Prestes ACY, Guinsburg R, Balda RCX, Marba STM, Rugolo LMSS, Pachi PR, et al. Freqüência do emprego de analgésicos em unidades de terapia intensiva neonatal universitárias. *J Pediatr (Rio J.).* 2005;81(5):405-10.

Queiroz KCB, Nascimento MFS, Fernandes V, Miotto FA. Drug interactions on the neonatal prescription at ICU-HGU. *Cient Ciênc Biol Saúde.* 2014;16(3):203-7.

Roberts R, Rodriguez W, Murphy D, Crescenzi T. Pediatric drug labeling: improving the safety and efficacy of pediatric therapies. *JAMA.* 2003;290(7):905-11.

Rozenfeld S. Medicamentos, profissionais e atenção a saúde. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2008;13 Supl:558

Rossignoli A, Clavenna A, Bonati M. Antibiotic prescription and prevalence rate in the outpatient paediatric population: analysis of surveys published during 2000-2005. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(12):1099-106.

Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Panam Salud Publica.* 2011;30(6):580-5.

Saavedra-S I, Quiñones-S L, Saavedra-B M, Sasso-A J, León-T J, Rocco-A A, et al. Farmacocinética de medicamentos de uso pediátrico, visión actual. *Rev Chil Pediatr.* 2008;79(3):249-58.

Santos DB, Coelho HLL. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2004;4(4):341-9.

Santos DB, Batista LAA, Lima LDA, Coelho HLL Revisão sistemática de estudos descritivos sobre uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2011;2(1):26-30.

Schirm E, Tobi H, Vries TW, Choonara I, De Jong-Van den Berg LTW. Lack of appropriate formulations of medicines for children in the community. *Acta Paediatr*. 2003;92(12):1486-9.

Secoli SR. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. *Rev Esc Enferm USP*. 2001;35(1):28-34.

Sehn R, Camargo AL, Heineck I, Ferreira MBC. Interações medicamentosas potenciais em prescrições de pacientes hospitalizados. *Infarma*. 2003;15(9-10):77-91.

Silva ALC, Hertel VL. Perfil epidemiológico de crianças hospitalizadas em uso de antibióticos. *Rev Eletron Enferm Vale Paraíba [Internet]*. 2014[acesso em 1 abr 2016];1(6):9-22. Disponível em: <http://publicacoes.fatea.br/index.php/reenvap/article/view/1272/977>

Stephenson T. The medicines for children agenda in the UK. *Br J Clin Pharmacol*. 2006(6);61:716-9.

‘T Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, Anker JN, Stricker BH. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ*. 2002;324(7349):1313-4.

Tansarli GS, Rafailidis PI, Kapaskelis A, Falagas ME. Frequency of the off-label use of antibiotics in clinical practice: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2012;10(12):1383-92.

Taxonera Samsó C. Uso inapropiado de antissecretorios en el medio hospitalario. *An Med Inter.* 2002;19(11):555-6.

Telechea H, Speranza N, Lucas L, Giachetto G, Nanni L, Menchaca A. Reacciones adversas a medicamentos en una unidad de cuidados intensivos pediátrica. *Farm Hosp.* 2012;36(5):403-9.

Toffoletto MC, Padilha KG. Conseqüências dos erros de medicação em unidades de terapia intensiva e semi-intensiva. *Rev Esc Enferm USP.* 2006;40(2):247-52.

Tonello P, Andrigueti LH, Perassolo MS, Ziulkoski AL. Avaliação do uso de medicamentos em uma unidade pediátrica de um hospital privado do sul do Brasil. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2013;34(1):101-8.

Valls-i-Soler A, Santesteban E, Campino A. Mejores medicamentos en pediatría. *An Pediatr.* 2011;75(2):85-8.

WHO – World Health Organization. International drug monitoring: the role of the national centers: report of a WHO meeting. Geneva; 1972 [acesso em 15 out 2015]. (WHO Technical Report Series, n. 498). Disponível em: <http://www.who-umc.org/graphics/24756.pdf>

WHO – World Health Organization. 7th Global Conference on Health Promotion. Nairobi; 1985 [acesso em 15 out 2015]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/37174>

WHO – World Health Organization. Essential medicines for children. Geneva; 2007 [acesso em 5 out 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>

WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Oslo; 2016 [acesso em 1 abr 2016]. Disponível em: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/

Wong ICK, Basra N, Yeung VW, Cope J. Supply problems of unlicensed and off-label medicines after discharge. *Arch Dis Child.* 2006;91(8):686-8.

9 - ANEXOS

ANEXO 1 – Instrumento para a coleta de dados

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP
UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE

Nome do estudo: Uso de antimicrobianos em UTI Pediátrica

Aprovado pelo CEP com o número: CAAE 31104114.1.000.5010

Francimar Leão Jucá

1- DADOS DO PACIENTE

1-	Número de identificação:	Q1
2-	Idade (em meses e anos completos):	Q2
3-	Sexo: (1) masculino (2) feminino	Q3
4-	Naturalidade:	Q4
5-	Peso:	Q5
6-	Oriundo de que serviço?	Q6
7-	É reincidente? (1) sim (2) não	Q7

2- DADOS CLÍNICOS

8-	Causa da internação:	Q8
9-	Tem protocolo clínico para essa patologia em vigor na unidade? (1) sim (2) não	Q9
10-	Tem pedido de cultura e antibiograma? (1)Sim (2) Não	Q10
11-	Tem resultados de cultura e antibiograma? (1)Sim (2) Não	Q11
12-	Data de entrada na Unidade:	Q12

3- DADOS PRESCRIÇÃO MÉDICA

13-	Número de medicamentos prescritos?	Q13
14-	Número de antibióticos prescritos?	Q14
15-	Número de eletrólitos prescritos e quais?	Q15
16-	Quais os diluentes prescritos?	Q16
17-	Medicamento 1 em uso:	Q17
18-	Dose prescrita e posologia:	Q18
19-	Período:	Q19
20-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q20
21-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q21
22-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q22
23-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q23
24-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q24
25-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q25
26-	Medicamento 2 em uso:	Q26
27-	Dose prescrita e posologia:	Q27
28-	Período:	Q28
29-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q29

30-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q30
31-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q31
32-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q32
33-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q33
34-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q34
35-	Medicamento 3 em uso:	Q35
36-	Dose prescrita e posologia:	Q36
37-	Período:	Q37
38-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q38
39-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q39
40-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q40
41-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q41
42-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q42
43-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q43
44-	Medicamento 4 em uso:	Q44
45-	Dose prescrita e posologia:	Q45
46-	Período:	Q46
47-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q47
48-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q48
49-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q49
50-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q50
51-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q51
52-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q52

53-	Medicamento 5 em uso:	Q53
54-	Dose prescrita e posologia:	Q54
55-	Período:	Q55
56-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q56
57-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q57
58-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q58
59-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q59
60-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q60
61-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q61
62-	Medicamento 6 em uso:	Q62
63-	Dose prescrita e posologia:	Q63
64-	Período:	Q64
65-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q65
66-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q66
67-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q67
68-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q68
69-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q69
70-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q70
71-	Medicamento 7 em uso:	Q71
72-	Dose prescrita e posologia:	Q72
73-	Período:	Q73
74-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q74
75-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q75

76-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q76
77-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q77
78-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q78
79-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q79
80-	Medicamento 8 em uso:	Q80
81-	Dose prescrita e posologia:	Q81
82-	Período:	Q82
83-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q83
84-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q84
85-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q85
86-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q86
87-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q87
88-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q88
89-	Medicamento 9 em uso:	Q89
90-	Dose prescrita e posologia:	Q90
91-	Período:	Q91
92-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q92
93-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q93
94-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q94
95-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q95
96-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q96
97-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q97
98-	Medicamento 10 em uso:	Q98

99-	Dose prescrita e posologia:	Q99
100-	Período:	Q100
101-	Antibiótico? (1) sim (2) não	Q101
102-	Uso EV? (1) sim (2) não	Q102
103-	Foi feito em sonda? (1) sim (2) não	Q103
104-	Contra indicação: (1) maior; (2) moderada; (3) menor; (4) desconhecido.	Q104
105-	Quais os diluentes utilizados para este medicamento?	Q105
106-	Há risco de interação físico-química entre eles?	Q106

Outras observações:

Responsável pelo preenchimento:

Data:

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

USO DE ANTIMICROBIANOS EM UTI PEDIÁTRICA

1. Da apresentação:

A pesquisa “Uso de antimicrobianos em UTI pediátrica” tem por objetivo avaliar o uso dos antibióticos e os outros medicamentos mais receitados na UTI. Este conhecimento vai gerar mais informações a respeito do uso de medicamentos em crianças neste serviço. Nos procedimentos metodológicos da coleta de dados serão retirados dos prontuários desses pacientes, informações sobre os medicamentos prescritos e como estão sendo utilizados. A população alvo será constituída pelos pacientes desta UTI com idade de 2 meses até 11 anos. Trata-se de uma pesquisa de Doutorado, realizada pela pesquisadora Francimar Leão Jucá e orientada pela professora Ionar Cosson. Para realizá-la precisamos de sua contribuição no sentido de nos autorizar a consulta e uso das informações do prontuário de seu (sua) filho (a). Neste sentido, convidamos o senhor a autorizar essa consulta como forma de participar da pesquisa.

2. Do esclarecimento:

Esclarecemos que a sua participação na pesquisa “Uso de antimicrobianos em UTI pediátrica” consiste em colaborar conosco permitindo que possamos utilizar as informações do prontuário de seu (sua) filho (a) para coletar alguns dados a respeito de seu tratamento. Não será necessário realizar nenhum tipo de exame de laboratório, fazer nenhuma pergunta a ele e

nem aos responsáveis, bem como nenhum outro procedimento diferente do que já está sendo feito pelos médicos. Essas informações serão usadas apenas para a realização do meu trabalho e, a qualquer momento, estarei à disposição para informações sobre o andamento do estudo, inclusive para esclarecer dúvidas que possam ocorrer. Sua participação é voluntária, não havendo custos materiais ou financeiros para você, bem como não haverá remuneração pela sua participação. Você tem garantia de plena liberdade de participação na pesquisa, podendo recusar-se a autorizar o uso da informação ou retirar seu consentimento em qualquer momento da realização da pesquisa, sem ter que justificar sua desistência e sem sofrer qualquer tipo de coação ou penalidade.

Os riscos prováveis a que os participantes da pesquisa estão expostos são o vazamento das informações contidas nos prontuários para pessoas que não fazem parte do estudo. Porém, para minimizar esses riscos o pesquisador se responsabilizará em não coletar dados que identifiquem o paciente, dessa forma a identidade pessoal do paciente será excluída de todos e quaisquer produtos da pesquisa para fins de publicação científica. Todos os dados serão codificados em um banco de dados e terão acesso permitido somente os pesquisadores. Os possíveis benefícios que você terá com a pesquisa são fornecer informações que visem melhorar mais ainda o uso de medicamentos em crianças internadas, e cada vez de uma forma mais segura para elas. Esclarecemos que os dados coletados serão utilizados para fins acadêmicos e para a melhoria do serviço e seus resultados serão publicados em meios de comunicação científica tais como: eventos científicos, livros e/ou revistas acadêmicas, sempre resguardando a identidade de ambos. Caso aceite, você receberá uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), o qual terá a primeira e segunda página rubricada e sua terceira página será assinada pela orientadora, pela pesquisadora responsável e por você. Para maiores informações e esclarecimentos sobre a pesquisa e/ou procedimentos, você poderá entrar em contato com a pesquisadora Francimar Leão Jucá pelo telefone (68) 9984-8405 e email

Francimarltorres@usp.br; com a orientadora responsável Dra Ionar Cosson pelo telefone (68) 9985-4180 e email ionarcosson@uol.com.br. Você também poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Acre (CEP-UFAC) para solicitar todos e quaisquer esclarecimentos que lhe convir sobre a pesquisa. O CEP-UFAC é sitiado no Campus Universitário, Bloco da Pró-reitoria de Pós-Graduação, sala 26, telefone 3901-2711, email cepufac@hotmail.com, Rio Branco-Acre, CEP 69.915-900. Por fim, nós Francimar Leão Jucá e orientadora Dra Ionar, declaramos cumprir todas as exigências éticas contidas nos itens IV.3, da Resolução CNS nº 466/2012, durante e após a realização da pesquisa.

3. Do consentimento:

Eu, _____, RG nº _____, CPF nº _____, declaro que: (a) li e compreendi o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); (b) minha autorização para que o prontuário de meu (minha) filho (a) seja consultado para participação na pesquisa “Uso de antimicrobianos em UTI pediátrica” é livre e espontânea; (c) não terei nenhum custo e nem serei remunerado pela minha participação; (d) posso desistir a qualquer momento como participante da pesquisa, sem ter que justificar minha desistência e nem sofrer quaisquer tipo de coação ou punição. Diante do exposto, aponho minha rubrica na primeira página do TCLE e minha assinatura abaixo como prova do meu Consentimento Livre e Esclarecido em participar da pesquisa.

Rio Branco, _____ de _____ de _____

Participante da pesquisa

Francimar Leão Jucá Pesquisadora responsável

Dra. Ionar Cosson Orientadora

Em caso do responsável ser analfabeto:

POLEGAR TESTEMUNHA:

ANEXO 3 – Parecer consubstanciado do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal do Acre

<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE- UFAC</p> 
<p>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</p>
<p>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</p> <p>Título da Pesquisa: Uso de antimicrobianos em UTI pediátrica Pesquisador: Francimar Leão Torres Área Temática: Versão: 2 CAAE: 31104114.1.0000.5010 Instituição Proponente: Universidade Federal do Acre- UFAC Patrocinador Principal: Universidade Federal do Acre- UFAC</p>
<p>DADOS DO PARECER</p> <p>Número do Parecer: 771.675 Data da Relatoria: 21/08/2014</p> <p>Apresentação do Projeto: A pesquisa tem por objeto de estudo o uso de antimicrobianos utilizados em pacientes pediátricos. O estudo será do tipo transversal. A população alvo será constituída pelos pacientes internados em UTI, com idade de 2 meses até 11 anos. A amostra será composta por 246 participantes. Os dados serão coletados dos prontuários clínicos dos pacientes, os quais serão informados em um formulário.</p> <p>Objetivo da Pesquisa: Objetivo Primário: "Avaliar o uso de antimicrobianos utilizados em pacientes pediátricos internados em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI) de um Hospital Público de Rio Branco – Acre" Objetivos Secundários: 1- "Identificar os antimicrobianos prescritos para as crianças internadas na unidade de terapia intensiva". 2- "Conhecer o perfil de prescrição de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva pediátrica por faixa etária". 3- "Avaliar as possíveis interações medicamentosas entre os antimicrobianos e outros medicamentos prescritos". 4- "Identificar o uso "off-label" de antimicrobianos na unidade de terapia intensiva pediátrica".</p>
<p>Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26 Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial CEP: 69.915-900 UF: AC Município: RIO BRANCO Telefone: (68)3901-2711 Fax: (68)3229-1246 E-mail: cepufac@hotmail.com</p>

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 771.675

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Os riscos da pesquisa foram adequadamente explicitados no Projeto de Pesquisa, bem como foram apresentadas as providências e cautelas a serem empregadas pela pesquisadora para evitar ou reduzir os riscos da pesquisa para os participantes.

Benefícios:

Segundo o Projeto, o benefício da pesquisa é "Obter informações que possam contribuir para o uso de antimicrobianos de uma forma cada vez mais racional e segura em crianças". Trata-se de um benefício para a comunidade à qual pertencem os participantes da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa tem relevância social, sendo de grande importância para a saúde pública, especificamente em se tratando de uso de antimicrobianos, especialmente em crianças, haja vista a necessidade de maior controle no uso desses medicamentos em função dos problemas potenciais de seu abuso. Assim, os resultados da pesquisa poderão gerar recomendações importantes para o serviço de saúde pública.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- 1- Folha de Rosto: todos os campos da Pesquisa foram preenchidos adequadamente.
- 2- Projeto de Pesquisa: está adequadamente formulado e atende a todas as exigências éticas estabelecidas pela Resolução CNS Nº 466/2012.
- 3- TCLE: foi apresentado, está adequadamente elaborado e atende a todas as exigências éticas estabelecidas pela Resolução CNS Nº 466/2012, itens IV.3, "a-h" e IV.5, "a" e "d".
- 4- Termo de Autorização de acesso aos prontuários emitido pela instituição onde os dados da pesquisa serão coletado: foi apresentado e está redigido adequadamente.
- 5- Termo de compromisso de utilização dos dados: foi apresentado e está redigido adequadamente.
- 6- Declaração de que a coleta de dados ainda não foi iniciada: foi apresentada e está redigida adequadamente.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Considerando que no Protocolo de Pesquisa constam todos os Termos de Apresentação Obrigatória, os quais estão elaborados e/ou preenchidos adequadamente, atendendo as exigências estabelecidas na Resolução CNS Nº 466/2012 e do CEP-UFAC, conclui-se pela emissão

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
ACRE- UFAC



Continuação do Parecer: 771.675

de Parecer favorável à realização da Pesquisa.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O CEP-UFAC informa que:

- 1- Esta pesquisa não poderá ser descontinuada pelo pesquisador responsável, sem justificativa previamente aceita pelo CEP, sob pena de ser considerada antiética, conforme estabelece a Resolução CNS N° 466/2012, X.3- 4.
- 2- Em conformidade com as diretrizes estabelecidas a Resolução CNS N° 466/2012, XI.2, d; o pesquisador responsável deve apresentar relatórios parcial e final ao CEP. O Relatório parcial deve ser apresentado após coleta de dados, "demonstrando fatos relevantes e resultados parciais de seu desenvolvimento" (Resolução CNS N° 466/2012, II.20) e o Relatório Final deverá ser apresentado "após o encerramento da pesquisa, totalizando seus resultados" (RESOLUÇÃO CNS N° 466/2012, II.19).

RIO BRANCO, 29 de Agosto de 2014

Assinado por:
Luciete Basto de Andrade Albuquerque
(Coordenador)

Endereço: "Campus Universitário" Reitor Aúlio G. A de Souza", Bloco da Pró-Reitoria de Pós-Graduação, sala 26
Bairro: BR364 Km04 Distrito Industrial **CEP:** 69.915-900
UF: AC **Município:** RIO BRANCO
Telefone: (68)3901-2711 **Fax:** (68)3229-1246 **E-mail:** cepufac@hotmail.com

ANEXO 4 – Seleção de medicamentos da unidade

DESCRIÇÃO	FORMA FARMACÊUTICA
ACETAZOLAMIDA 250mg	COMPRIMIDO
ACETILCISTEINA 100mg/ml SOLUÇÃO INJETÁVEL 3ml	AMPOLA
ACETILCISTEINA 200mg GRANULADO, ENVELOPE 5g	ENVELOPE
ACICLOVIR 250mg pó para solução injetável	FRASCO-AMPOLA
ACICLOVIR 5% creme 10g	BISNAGA
ACIDO ACETILSALICILICO 100mg	COMPRIMIDO
ÁCIDO ASCÓRBICO 100mg/ml Solução Injetável 5 ml	AMPOLA
ACIDO ASCORBICO 200 mg/ml Solução Oral 20ml	FRASCO
ACIDO ASCORBICO 500 mg	COMPRIMIDO
ACIDO FOLICO 5 mg	COMPRIMIDO
ACIDO FOLINICO 15mg (FOLINATO DE CÁLCIO DE 15 MG)	COMPRIMIDO
ACIDO TRANEXAMICO 250mg	COMPRIMIDO
ACIDO TRANEXAMICO 50mg/ml Solução Injetável 5ml	AMPOLA
ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS Solução Oleosa 100ml	FRASCO
ADENOSINA 3mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA

AGUA PARA INJEÇÃO 10 ml	AMPOLA
ÁGUA PARA INJEÇÃO 500ml	FRASCO
ALBENDAZOL 400 mg comprimido mastigável	COMPRIMIDO
ALBENDAZOL 40mg/ml Suspensão Oral 10ml	FRASCO
ALBUMINA HUMANA 20% Solução Injetavel 50ml	FRASCO-AMPOLA
ALFENTANILA, CLORIDRATO 0,5mg/ml Solução Injetável 5 ml	AMPOLA
ALPROSTADIL 500MCG/ML PÓ LIÓFILO INJETÁVEL PARA USO INTRAVENOSO OU INTRA-ARTERIAL	FRASCO-AMPOLA
AMBROXOL, CLORIDRATO 3mg/ml Xarope Infantil 120ml	FRASCO
AMBROXOL, CLORIDRATO 6mg/ml Xarope Adulto 120ml	FRASCO
AMICACINA, SULFATO 250mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
AMICACINA, SULFATO 50mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
AMIDOTRIZOATO DE MEGLUMINA + AMIDOTROZOATO DE SÓDIO 60% 50ML.	FRASCO-AMPOLA
AMINOFILINA 24mg/ml Solução Injetavel 10 ml	AMPOLA
AMIODARONA CLORIDRATO 50mg/ml Solução Injetável 3ml	AMPOLA
AMIODARONA, CLORIDRATO 200mg	COMPRIMIDO
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO 25mg	COMPRIMIDO
AMOXICILINA + CLAVULANATO DE POTÁSSIO (400mg + 57mg/5ml) suspensão oral 70ml	FRASCO
AMOXICILINA 1000mg + ÁCIDO CLAVULÂNICO 200 mg pó + diluente para solução injetável	FRASCO-AMPOLA

AMOXICILINA 250mg/5ml Suspensão Oral c/ 150ml	FRASCO
AMOXICILINA 500mg	CAPSULA
AMOXICILINA 500mg + ÁCIDO CLAVULÂNICO 125mg	COMPRIMIDO
AMPICILINA 1000 mg + SUBACTAM 500 mg Pó p/ Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
AMPICILINA 500mg	CAPSULA
AMPICILINA SÓDICA 1g Pó para Solução Injetável 5ml	FRASCO-AMPOLA
AMPICILINA SODICA 500 mg Solução Injetável 5ML	FRASCO-AMPOLA
ANFOTERICINA B 12,5 mg + TETRACICLINA 25mg com 45g creme vaginal c/ 10 aplicadores	BISNAGA
ANFOTERICINA B 50mg PÓ PARA solução injetável	FRASCO-AMPOLA
ANLODIPINO, BESILATO 10MG	COMPRIMIDO
ANLODIPINO, BESILATO 5mg	COMPRIMIDO
ATENOLOL 25mg SULCADO	COMPRIMIDO
ATRACURIO, BESILATO 10mg/ml. Solução Injetavel 2,5ml	AMPOLA
ATRACURIO, BESILATO 10mg/ml. Solução Injetavel 5ml	AMPOLA
ATROPINA SULFATO 0,5mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
AZITROMICINA 500mg	COMPRIMIDO
AZITROMICINA 600 MG Pó para Suspensão Oral	FRASCO
BACLOFENO 10mg	COMPRIMIDO

BECLOMETASONA, DIPROPIONATO 0,4 MG/ML PARA INALAÇÃO 2ml	FLACONETE
BECLOMETASONA, DIPROPIONATO 250 MCG/ML SOLUÇÃO AEROSOL SPRAY BUCAL	FRASCO
BECLOMETASONA, DIPROPIONATO 50 MCG/ML SOLUÇÃO AEROSOL SPRAY BUCAL	FRASCO
BENZILPENICILINA POTÁSSICA CRISTALINIZADA 5.000.000 UI pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
BENZILPENICILINA BENZATINA. 1.200.000UI + Diluente 4ml	FRASCO-AMPOLA
BENZILPENICILINA BENZATINA. 600.000UI + Diluente 4ml	FRASCO-AMPOLA
BENZILPENICILINA POTÁSSICA 100.000 UI + BENZILPENICILINA PROCAÍNA 300.000 UI + Diluente pó para solução injetável	FRASCO-AMPOLA
BETAMETASONA, ACETATO + FOSFATO DISSÓDICO DE BETAMETASONA (3mg/ml + 3mg/ml) Solução Injetavel 1ml	AMPOLA
BICARBONATO DE SÓDIO 8,4% (1mEq/ml) Solução Injetavel 10ml	AMPOLA
BIPERIDENO, CLORIDRATO 2mg	COMPRIMIDO
BISACODIL 5mg	COMPRIMIDO
BUPIVACAÍNA, CLORIDRATO 5MG/ML + GLICOSE 80MG/ML Hiperbárica Solução Injetavel 4ML	AMPOLA
CABERGOLINA 0,5mg	COMPRIMIDO
CAFEINA, CITRATO 20mg/ml Solução Oral 20ml Fórmula magistral isenta de registro da ANVISA	FRASCO
CAPTOPRIL 25mg sulcado	COMPRIMIDO
CARBAMAZEPINA 200mg	COMPRIMIDO
CARBAMAZEPINA 20mg/ml Suspensão Oral 100ml	FRASCO
CARVEDILOL 3,125mg	COMPRIMIDO

CASPOFUNGINA, ACETATO 50MG Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
CEFALEXINA 250 mg/5ml Suspensão Oral 100ml	FRASCO
CEFALEXINA 500mg	CAPSULA/COMPRIMIDO
CEFALOTINA SODICA 1g Pó para Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
CEFAZOLINA SODICA 1g Pó para Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
CEFEPIMA, CLORIDRATO 1G Pó para SOL. INJ.	FRASCO-AMPOLA
CEFOTAXIMA Sódica 500mg Pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
CEFTAZIDIMA SÓDICA 1g Pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
CEFTRIAXONA 1g Pó para Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
CETOCONAZOL 20mg/g CREME DERMATOLÓGICO 30g	BISNAGA
CETOCONAZOL 2% XAMPU 100ml	FRASCO
CETOCONAZOL 200mg	COMPRIMIDO
CIPROFLOXACINO 200mg Solução Injetável 100ml Sistema Fechado Isento de PVC	BOLSA-FRASCO
CIPROFLOXACINO 3mg/ml Solução Oftálmica 5ml	FRASCO
CIPROFLOXACINO, CLORIDRATO 500mg	COMPRIMIDO
CLARITROMICINA 500mg	COMPRIMIDO
CLARITROMICINA 500mg pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
CLARITROMICINA 50mg/ml Suspensão Oral 60ml	FRASCO

CLINDAMICINA, CLORIDRATO 300mg	CAPSULA
CLINDAMICINA, FOSFATO 150 mg/ml Solução Injetável 4ml	AMPOLA
CLOBAZAM 10mg	COMPRIMIDO
CLONAZEPAM 0,5mg	COMPRIMIDO
CLONAZEPAM 2,5mg/ml Gotas 20 ml	FRASCO
CLONAZEPAM 2mg	COMPRIMIDO
CLONIDINA 150mcg/ml Solução Injetavel 1ml	AMPOLA
CLORANFENICOL 4 mg/ml (4%) Solução Oftâmica 10 ml	FRASCO
CLORANFENICOL, SUCCINATO SODICO 1000mg Pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
CLORETO DE POTÁSSIO 10% Solução injetável 10 ml	AMPOLA
CLORETO DE POTÁSSIO 19,1% Solução Injetável 10ml	AMPOLA
CLORETO DE POTÁSSIO 6% - Xarope 100ml	FRASCO
CLORETO DE SÓDIO 0,9% Solução Injetável 100ml ISENTA DE PVC Sistema Fechado	BOLSA-FRASCO
CLORETO DE SÓDIO 0,9% Solução Injetável 10ML	AMPOLA
CLORETO DE SÓDIO 0,9% Solução Injetável 250ml ISENTA DE PVC Sistema Fechado	BOLSA-FRASCO
CLORETO DE SÓDIO 0,9% Solução Injetável 500ml ISENTA DE PVC Sistema Fechado	BOLSA-FRASCO
CLORETO DE SÓDIO 10% Solução Injetável 10ml	AMPOLA
CLORETO DE SÓDIO 20% Solução Injetável 10ml	AMPOLA

CLOREXIDINE 0,12% SOLUÇÃO PARA HIGIENE ORAL FLACONETES 10ML FÓRMULA MAGISTRAL ISENTA DE REGISTRO	FRASCO
CLORPROMAZINA, CLORIDRATO 25mg	COMPRIMIDO
CLORPROMAZINA, CLORIDRATO 5mg/ml Solução Injetável 5ml	AMPOLA
COLAGENASE 0,6UI + CLORANFENICOL 0,01g/g Pomada 50g	BISNAGA
DESLANOSÍDEO 0,2 mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
DESMOPRESSINA 0,1mg/ml Spray Nasal 2,5ml	FRASCO
DESMOPRESSINA, ACETATO 4mcg SOLUÇÃO INJETÁVEL 1ml	AMPOLA
DEXAMETASONA 0,1% Solução Oftálmica 5ml	FRASCO
DEXAMETASONA 4mg	COMPRIMIDO
DEXAMETASONA, ACETATO 0,1% Creme 10g	BISNAGA
DEXAMETASONA, ACETATO 0,1mg/ml Elixir 120ml	FRASCO
DEXAMETASONA, FOSFATO DISSÓDICO 4mg/ml Solução Injetável 2,5ml	FRASCO-AMPOLA
DEXCLORFENIRAMINA 2 mg	COMPRIMIDO
DEXCLORFENIRAMINA, MALEATO 0,4 mg/ml Solução Oral 120ml	FRASCO
DEXMEDETOMEDINA, CLORIDRATO 100mcg Solução Injetável 2ml	FRASCO-AMPOLA
DEXTROCETAMINA, CLORIDRATO 50mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
DIAZEPAM 10mg	COMPRIMIDO
DIAZEPAM 5mg	COMPRIMIDO

DIAZEPAM 5mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
DICLOFENACO SÓDICO 50mg	COMPRIMIDO
DICLOFENACO, POTASSICO 25mg/ml Solução Injetável 3ml	AMPOLA
DICLOFENACO, SÓDICO 25mg/ml Solução Injetável 3ml	AMPOLA
DIGOXINA 0,05 mg/ml Elixir Pediátrico 60 ml	FRASCO
DIGOXINA 0,25 mg	COMPRIMIDO
DIMENIDRINATO + PIRIDOXINA (50mg+50mg)/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
DIMENIDRINATO 50mg + PIRIDOXINA 10mg	COMPRIMIDO
DIMETICONA 40 mg	COMPRIMIDO
DIMETICONA 75mg/ml Emulsão Oral Gotas 15 ml	FRASCO
DIPIRONA 500 mg	COMPRIMIDO
DIPIRONA 500mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
DIPIRONA 500mg/ml Solução Oral gotas 10ML	FRASCO
DOBUTAMINA, CLORIDRATO 12,5 mg/ml Solução Injetável 20ml	FRASCO-AMPOLA
DOMPERIDONA 1mg/ml suspensão oral 100ml	FRASCO
DOMPERIDONA 10MG	COMPRIMIDO
DOPAMINA, CLORIDRATO 5mg/ml Solução Injetável 10ml	AMPOLA
DOXICICLINA, CLORIDRATO 100mg	COMPRIMIDO

EFEDRINA, SULFATO 50mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
ENOXAPARINA SÓDICA 40 mg Solução Injetável 0,4ml Subcutânea	SERINGA PRÉ-CARREGADA
ENXOFRE 1%, LOCÃO 30ML - FÓRMULA MAGISTRAL	FRASCO
EPINEFRINA, CLORIDRATO OU HEMITARTARATO 1mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
ERITROMICINA, ESTEARATO 50mg/ml Suspensão Oral 60ml	FRASCO
ERITROMICINA,ESTEARATO 500 mg	CAPSULA
ERTAPENEM, SÓDICO 1g Solução Injetável 20ML	FRASCO-AMPOLA
ESPIRAMICINA 500MG EQUIVALE A 1.500.000 UI	COMPRIMIDO
ESPIRONOLACTONA 100 mg	COMPRIMIDO
ESPIRONOLACTONA 25 mg	COMPRIMIDO
ETILEFRINA, CLORIDRATO 10 mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
ETOMIDATO 2 mg/ml Solução Injetável 10ml	AMPOLA
FENITOINA 100 mg	COMPRIMIDO
FENITOINA SÓDICA 50 mg/ml Solução Injetável 5 ml	AMPOLA
FENOBARBITAL ÁCIDO 100mg	COMPRIMIDO
FENOBARBITAL ÁCIDO 40 mg/ml Solução Oral 20 ml	FRASCO
FENOBARBITAL SÓDICO 100mg/ml Solução Injetável 2ml Uso IV/IM	AMPOLA
FENOTEROL, BROMIDRATO 5 mg/ml Solução Inalatória 20 ml	FRASCO

FENTANILA, CITRATO + DROPERIDOL (0,0785mg /2,5 mg) Solução Injetavel 2 ml	AMPOLA
FENTANILA, CITRATO 0,05 mg/ml Solução Injetável 10 ml	FRASCO-AMPOLA
FENTANILA, CITRATO 0,05 mg/ml Solução Injetável 2 ml	AMPOLA
FERRIPOLIMALTOSE 50MG/ML SOLUÇÃO ORAL FRASCO 20ml	FRASCO
FITOMENADIONA (Vit. K) 10mg/ml Solução Injetável 1ml E.V.	AMPOLA
FITOMENADIONA (VIT.K) 10MG/ML SOL. INJ. INTRAMUSCULAR 1ML	AMPOLA
FLUCONAZOL 150 mg	CAPSULA
FLUCONAZOL 2mg/ml Solução Injetável 100ml Sistema Fechado Isento de PVC	BOLSA-FRASCO
FLUDROCORTIZONA, ACETATO 0,1 mg	COMPRIMIDO
FLUMAZENIL 0,1 mg/ml Solução Injetável 5 ml	AMPOLA
FOLINATO DE CÁLCIO 50mg Pó para Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
FOSFATO DE SÓDIO MONOBÁSICO 16g + FOSFATO SÓDIO DIBÁSICO 6g/ 130ml Enema	FRASCO
FUROSEMIDA 10 mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
FUROSEMIDA 40 mg	COMPRIMIDO
GANCICLOVIR SÓDICO 500 mg Solução Injetável 10 ml	FRASCO-AMPOLA
GENTAMICINA, SULFATO 10 mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
GENTAMICINA, SULFATO 40 mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
GLICEROL Supositório Adulto	SUPOSITÓRIO

GLICEROL Supositório Infantil	SUPOSITÓRIO
GLICOSE 10% Solução Injetável 500ml ISENTA DE PVC sistema fechado	BOLSA-FRASCO
GLICOSE 25% Solução Injetável 10ml	AMPOLA
GLICOSE 5% + CLORETO DE SÓDIO 0,9% 500ml ISENTA DE PVC sistema fechado	BOLSA-FRASCO
GLICOSE 5% Solução Injetável 100ml ISENTA DE PVC sistema fechado	BOLSA-FRASCO
GLICOSE 5% Solução Injetável 250ml ISENTA DE PVC sistema fechado	BOLSA-FRASCO
GLICOSE 5% Solução Injetável 500ml ISENTA DE PVC sistema fechado	BOLSA-FRASCO
GLICOSE 50% Solução Injetável 10ml	AMPOLA
GLUCONATO DE CALCIO 10% (0,45mEq/ml) Solução Injetável 10ml	AMPOLA
HALOPERIDOL 1mg	COMPRIMIDO
HALOPERIDOL 5mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
HALOTANO 1mg/ml Solução inalatória 100ml	FRASCO
HEPARINA SÓDICA 5.000 UI/ml Solução Injetável 5ml	FRASCO-AMPOLA
HEPARINA SÓDICA 5.000 UI/ml Solução Injetável Subcutânea 0,25 ml	AMPOLA
HIDRALAZINA 25mg	COMPRIMIDO
HIDRALAZINA, CLORIDRATO 20 mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
HIDRATO DE CLORAL 20% Formula Magistral Isenta de Registro ANVISA	FRASCO
HIDROCLOROTIAZIDA 25 mg Sulcado	COMPRIMIDO

HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg Sulcado	COMPRIMIDO
HIDROCORTISONA, SUCCINATO SÓDICO 100 mg Pó para Solução Injetável 2 ml	FRASCO-AMPOLA
HIDROCORTISONA, SUCCINATO SÓDICO 500mg Pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
HIDROXICLOROQUINA, SULFATO 400MG	COMPRIMIDO
HIDROXIDO DE ALUMINIO + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO + DIMETICONA (40mg + 30mg + 3mg)/ml susp. Oral 150ml	FRASCO
HIDROXIDO DE ALUMINIO 200mg + HIDRÓXIDO DE MAGNÉSIO 200mg Comp Mastigável	COMPRIMIDO
HIDROXIDO DE ALUMINIO 300MG	COMPRIMIDO
HIDRÓXIDO DE FERRO III, SACARATO 20 mg/ml Solução Injetável 5 ml E.V	AMPOLA
HIDROXIETILAMIDO 6% derivado de amido de milho ceroso, com grau de substituição molar 0,4 e razão C2/C6 9:1 + cloreto de sódio a 0,9%, bolsa/FR de 500mL.	BOLSA-FRASCO
IBUPROFENO 20mg/ml Suspensão Oral 100ml	FRASCO
IMIPENEM 500 mg + CILASTANINA 500mg Monovial + Bolsa/FR NaCl 0,9% Bolsa/FR 100ml Solução Injetável	BOLSA-FRASCO
IMUNOGLOBULINA ANTI-Rho (D) 300 mcg Solução Injetável 2ml + Diluente	FRASCO-AMPOLA
IMUNOGLOBULINA HUMANA 5G Solução Injetável 100ml	FRASCO-AMPOLA
INSULINA HUMANA REGULAR 100 UI/ml Solução Injetável 10ml	FRASCO-AMPOLA
INSULINA NPH HUMANA 100UI/ML Solução Injetável 10ml	FRASCO-AMPOLA
IPRATRÓPIO, BROMETO 0,25 mg/ml Solução Inalatória 20ml	FRASCO
ISOFLURANO líquido volátil 100 ml	FRASCO

ISOSSORBIDA, DINIDRATO 5mg Sublingual	COMPRIMIDO
IVERMECTINA 6 mg	COMPRIMIDO
LACTULOSE 667 mg/ml Xarope 120 ml	FRASCO
LEVOBUPIVACAINA, CLORIDRATO 0,5% c/ vasoconstrictor 20ml	FRASCO-AMPOLA
LEVOBUPIVACAINA, CLORIDRATO 0,5% s/ vasoconstrictor 20 ml	FRASCO-AMPOLA
LEVOFLOXACINO 5mg Solução Injetavel 100ml ISENTA DE PVC	BOLSA-FRASCO
LEVONORGESTREL 0,75mg	COMPRIMIDO
LIDOCAÍNA, CLORIDRATO 10% Spray 50 ml	FRASCO
LIDOCAÍNA, CLORIDRATO 2% Geléia Tópica 30g	BISNAGA
LIDOCAÍNA, CLORIDRATO 2% Solução Injetável 20 ml s/ vasoconstrictor	FRASCO-AMPOLA
LIDOCAÍNA, CLORIDRATO 20mg/ml+ EPINEFRINA, HEMITARTARATO 9,1mcg/ml Solução Injetável 20 ml	FRASCO-AMPOLA
LORATADINA 1mg/ml Xarope 100ml	FRASCO
MANITOL 200MG/ML Solução Injetável ISENTA DE PVC 250 ml	BOLSA-FRASCO
MEBENDAZOL 100 mg	COMPRIMIDO
MEBENDAZOL 20 mg/ml Suspensão Oral 30 ml	FRASCO
MEBENDAZOL 200mg + TIABENDAZOL 332mg	COMPRIMIDO
MEROPENEM 500mg Pó Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
METADONA 10 mg /ml solução Injetável 1mL	AMPOLA

METFORMINA, CLORIDRATO 850mg	COMPRIMIDO
METILDOPA 250 mg	COMPRIMIDO
METILDOPA 500 mg	COMPRIMIDO
METILERGOMETRINA, MALEATO 0,125mg	COMPRIMIDO
METILERGOMETRINA, MALEATO 0,2mg/ml SOLUÇÃO INJETÁVEL 1ml	AMPOLA
METILPREDNISOLONA, SUCCINATO SÓDICO 125 mg pó para Solução Injetavel 2ml	FRASCO-AMPOLA
METILPREDNISOLONA, SUCCINATO SÓDICO 500 mg pó para Solução Injetavel 8ml	FRASCO-AMPOLA
METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO 10mg	COMPRIMIDO
METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO 4mg/ml Solução Oral - GOTAS 10ml	FRASCO
METOCLOPRAMIDA, CLORIDRATO 5 mg/ml Solução Injetavel 2ml	AMPOLA
METOTREXATO 25MG SOLUÇÃO INJETÁVEL 2ml	FRASCO-AMPOLA
METRONIDAZOL + NISTATINA + CLORETO DE BENZALCÔNIO (62,5mg + 25.000UI/G + 1,25mg) Creme vaginal – 40g com aplicadores	BISNAGA
METRONIDAZOL 100mg/g gel vaginal 50g + Aplicadores	BISNAGA
METRONIDAZOL 250 mg	COMPRIMIDO
METRONIDAZOL 40mg/ml Suspensão Oral 100 ml	FRASCO
METRONIDAZOL 5mg/ml Solução Injetável 100 ml ISENTA DE PVC	BOLSA-FRASCO
MICONAZOL, NITRATO 20mg/g CREME VAGINAL 80G C/ APLICADOR	BISNAGA
MIDAZOLAM, CLORIDRATO 5mg/ml Solução Injetável 3ml	AMPOLA

MILRINONA, LACTATO 1mg/ml Solução Injetável 10ml	AMPOLA
MISOPROSTOL 200 mcg	COMPRIMIDO
MISOPROSTOL 25 mcg	COMPRIMIDO
MORFINA, SULFATO 0,1 mg/ml Solução Injetável 1 ml	AMPOLA
MORFINA, SULFATO 10 mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
MORFINA, SULFATO 10mg	COMPRIMIDO
MUCATO DE ISOMEPTENO 30mg + DAPIRONA 300mg + CAFÉINA ANIDRA 30mg	COMPRIMIDO
NALOXONA, CLORIDRATO 0,4 mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
NEOMICINA 5mg/g + BACITRATINA ZINCICA 250UI Pomada 10g	BISNAGA
NEOSTIGMINA, METILSULFATO 0,5 mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
NIFEDIPINA 10mg Sublingual	COMPRIMIDO
NIFEDIPINA 20mg Retard	COMPRIMIDO
NIMESULIDA 100 mg	COMPRIMIDO
NISTATINA 100.000 UI/ml Suspensão Oral 50 ml	FRASCO
NISTATINA 25.000 UI/ g Creme Vaginal 60g c/ aplicador	BISNAGA
NITRAZEPAM 5 mg	COMPRIMIDO
NITROPRUSSIATO DE SÓDIO 25 mg/ml Solução Injetável 2ml	FRASCO-AMPOLA
NOREPINEFRINA, BITARTARATO 2mg/ml Solução Injetável 4ml	AMPOLA

NORFLOXACINA 400 mg	COMPRIMIDO
OCITOCINA 5UI/ml Solução Injetável 1 ml	AMPOLA
OCTREOTIDA 0,1mg/ml Solução Injetavel 1ml	AMPOLA
ÓLEO MINERAL 100% PURO 100ml	FRASCO
OMEPRAZOL 20 mg	CAPSULA
OMEPRAZOL 40mg Pó para Solução Injetável c/ diluente 10ml	FRASCO-AMPOLA
ONDANSETRONA, CLORIDRATO 2mg/ml Solução Injetavel 4ml	AMPOLA
OXACILINA SÓDICA 500 mg Pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
ÓXIDO DE ZINCO 150MG/G + RETINOL 5000UI/G + COLECALCIFEROL 900UI/G Pomada 45g	BISNAGA
PAMIDRONATO, DISSÓDICO 60mg Pó para Solução Injetável. 10ml	FRASCO-AMPOLA
PAPAÍNA 10% 400G fórmula magistral isenta de Registro ANVISA	POTE
PARACETAMOL + CODEÍNA (500 mg + 7,5mg)	COMPRIMIDO
PARACETAMOL 200mg/ml Solução Oral 15ml	FRASCO
PARACETAMOL 500 mg	COMPRIMIDO
PASTA D'ÁGUA 100g	POTE
PERMANGANATO DE POTÁSSIO 100mg	COMPRIMIDO
PERMETRINA 50MG/ML LOÇÃO CREMOSA 60ml	FRASCO
PINDOLOL 5mg	COMPRIMIDO

PIPERACILINA 4g + TAZOBACTAN 500mg Pó p/ Solução Injetavel 4,5g + diluente	FRASCO-AMPOLA
PIRIMETAMINA 25mg	COMPRIMIDO
POLICRESULENO 360MG/G solução 12ml	FRASCO
POLIESTIRENOSSULFONATO DE CÁLCIO 900mg/g, pó para suspensão oral 30g	ENVELOPE
POLIMIXINA B 500.000 UI Pó para Solução injetável	FRASCO-AMPOLA
POLIVITAMINICO ORAL (Pediátrico) Composição mínima por ml: Vitamina A (palmitato de retinol) 3000 UI/ml, Vitamina B1 (cloridrato de tiamina) 2 mg/ml, Vitamina B2 (fosfato sódico de riboflavina) 1,5 mg/ml, Vitamina B3 (nicotinamida) 15 mg/ml, Vitamina B5 (dexpantenol) 10 mg/ml, Vitamina B6 (cloridrato de piridoxina) 2 mg/ml, Vitamina B8 (biotina) 0,2 mg/ml, Vitamina C (ácido ascórbico) 80 mg/ml, Vitamina D2 (ergocalciferol) 900 UI/ml, vitamina E (acetato de racealfatocoferol) 15 mg/ml SOLUÇÃO ORAL 20ML	FRASCO
PREDNISOLONA, FOSFATO SODICO 3mg/ml solução oral 100ml	FRASCO
PREDNISONA 20 mg	COMPRIMIDO
PREDNISONA 5 mg	COMPRIMIDO
PROGESTERONA NATURAL MICRONIZADA 200mg	COMPRIMIDO
PROMETAZINA, CLORIDRATO 25 mg	CAPSULA
PROMETAZINA, CLORIDRATO 25 mg/ml Solução Injetável 2 ml	AMPOLA
PROPILTIOURACILA 100mg	COMPRIMIDO
PROPOFOL 10mg/ml Emulsão Injetável 10ml	FRASCO-AMPOLA
PROPRANOLOL, CLORIDRATO 40mg	COMPRIMIDO

PROSTAGLANDINA E1 - ALPROSTADIL 500MG/ML (0,5MCG/ML) 1ML	AMPOLA
RANITIDINA, CLORIDRATO 150 mg	COMPRIMIDO
RANITIDINA, CLORIDRATO 15mg/ml XAROPE 120ml	FRASCO
RANITIDINA, CLORIDRATO 25mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
RETINOL (VIT A) 50.000UI+ COLECALCIFEROL (VIT D2) 10.000UI /ML FR 20ML	FRASCO
RINGER LACTATO DE SÓDIO (Composição por litro: Cloreto Sódio 0,6G + Cloreto Potássio 0,03g + Cloreto de Cálcio 0,02g+ Lactato 0,31g) Solução Injetável ISENTO DE PVC 500ml	BOLSA-FRASCO
ROPIVACAÍNA, CLORIDRATO SEM CONSERVANTE 10mg/ml Solução Injetável 20ml	FRASCO-AMPOLA
SAIS P/REIDRATAÇÃO ORAL (Composição por litro após preparo: NaCl...2,6g, KCl...1,5g, Glicose Anidra...13,5g, Citrato de Sódio diidratado...2,9g) Pó p/ 1 litro de solução	ENVELOPE
SALBUTAMOL, SULFATO 0,4 mg/ml Xarope 120 ml	FRASCO
SALBUTAMOL, SULFATO 0,5mg/ml Solução Injetavel 1ml	AMPOLA
SALBUTAMOL, SULFATO 2 mg	COMPRIMIDO
SECNIDAZOL 1000 mg	COMPRIMIDO
SECNIDAZOL 450mg Pó para Suspensão Oral 15ml	FRASCO
SEVOFLURANO 1mg/ml Solução Injetavel 250ml (PULMONAR)	FRASCO
SILDENAFILA, CITRATO 25mg	COMPRIMIDO
SILDENAFILA, CITRATO 50mg	COMPRIMIDO
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA 0,9% NASAL 30ml	FRASCO

SULFADIAZINA 500 mg	COMPRIMIDO
SULFADIAZINA DE PRATA 10mg/g CREME dermatológico 400g (POTE ÂMBAR)	POTE
SULFAMETOXAZOL + TRIMETOPRINA (40mg + 8mg)/ml Suspensão Oral 100 ml	FRASCO
SULFAMETOXAZOL 400MG + TRIMETOPRIMA 80mg	COMPRIMIDO
SULFAMETOXAZOL+TRIMETOPRIMA (80mg + 16mg) /ml Solução Injetável 5ml	AMPOLA
SULFATO DE BARIO 1g/ml Suspensão Oral 150ml	FRASCO
SULFATO DE MAGNÉSIO 100MG/ML (Equivalente a 0,81mEq de Magnésio/ml) Solução Injetável 10ml	AMPOLA
SULFATO DE MAGNÉSIO 500MG/ML (4,05mEq de Magnésio/ml) Solução Injetável 10ml	AMPOLA
SULFATO FERROSO Solução Oral 25mg Fe ⁺⁺ /mL, Gotas 30 ml	FRASCO
SULFATO FERROSO 40mg Fe ⁺⁺ BLISTER FRACIONAVEL	COMPRIMIDO
SUXAMETÔNIO, CLORETO 100mg PÓ PARA Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
TENOXICAM 20mg Solução Injetavel + Diluente 2ml	FRASCO-AMPOLA
TENSOATIVO PULMONAR BOVINO OU PORCINO Solução Injetável	AMPOLA
TERBUTALINA, SULFATO 0,3mg/ml XAROPE 100ml	FRASCO
TERBUTALINA, SULFATO 0,5mg/ml Solução Injetável 1ml	AMPOLA
TETRACICLINA, CLORIDRATO 5MG/G POMADA OFTÁLMICA 3,5g	BISNAGA
TIABENDAZOL 250mg/5ml Suspensão Oral 60ml	FRASCO
TIABENDAZOL 500 mg	COMPRIMIDO

TIABENDAZOL 50MG/G Pomada DERMATOLÓGICA 45g	BISNAGA
TIOPIENTAL SODICO 1g Pó para Solução Injetável	FRASCO-AMPOLA
TOBRAMICINA 3mg/ml Solução Ofálmica 5ml	FRASCO
TRAMADOL, CLORIDRATO 50 mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
VANCOMICINA, CLORIDRATO 1g Pó p/ Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
VANCOMICINA, CLORIDRATO 500 mg Pó p/ Solução Injetavel	FRASCO-AMPOLA
VARFARINA SÓDICA 5mg	COMPRIMIDO
VERAPAMIL, CLORIDRATO 2,5mg/ml Solução Injetável 2ml	AMPOLA
VERAPAMIL, CLORIDRATO 80 mg	COMPRIMIDO
VITAMINA A 3000UI+ VIT B1 2mg + VIT B2 1,5mg + NICOTINAMIDA 15mg + VIT B5 10mg + VIT B6 2mg + BIOTINA 0,2mg + VIT C 80mg + VIT D 9000UI + VIT E 15MG / mL (=24gts) Frasco com 20mL	FRASCO
VITAMINA DO COMPLEXO B Xarope 100ML	FRASCO
VITAMINAS DO COMPLEXO B (B1+B2+B6+NICOTINAMIDA+PANTOTENATO DE CÁLCIO) BLISTER FRACIONÁVEL	COMPRIMIDO
VITAMINAS DO COMPLEXO B [B1+B2+B6(10mg+2,5mg+2,5mg)] Solução Injetável 2 ml	AMPOLA
VITELINATO DE PRATA 10% Solução Oftálmica 5ml	FRASCO
ZINCO QUELADO 4MG/ML XAROPE PREPARAÇÃO MAGISTRAL FRASCO 250ML	FRASCO

CURRICULO LATTES

Francimar Leao Jucá

Identificação

Francimar Leao Jucá 🇧🇷

Torres, FL.

Endereço Profissional

Complexo SASMC.

R Getúlio Vargas 811

Centro

69900000 - Rio Branco, AC - Brasil

Telefone: (068) 32241290

Ramal: 206

Formação acadêmica/titulação

2002 - 2004

Mestrado em Saúde Coletiva (Conceito CAPES 7).

Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

Título: Automedicação por pacientes com hepatite B crônica acompanhados no ambulatório de referencia para hepatites virais em Rio Branco (Acre), Ano de Obtenção: 2004.

Orientador: 🇧🇷 Dr. Raymundo Paraná.

Palavras-chave: hepatite B; medicina alternativa; automedicação; fitoterapia; acre.

Grande área: Ciências Biológicas / Área: Farmacologia.

Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia.

Grande Área: Ciências da Saúde / Área: Farmácia / Subárea: Gestão.

Nicolina Silvana Romano Lieber

Identificação

Nome

Nicolina Silvana Romano Lieber

Nome em citações bibliográficas

ROMANO-LIEBER NS;ROMANO NS;LIEBER, NSR;LIEBER, NICOLINA SILVANA ROMANO;ROMANO-LIEBER, NICOLINA SILVANA

Endereço Profissional

Universidade de São Paulo, Faculdade de Saúde Pública, Departamento de Prática de Saúde Pública.

Av. Dr. Arnaldo, 715

Cerqueira César

01246904 - São Paulo, SP - Brasil

Telefone: (11) 30617768

Fax: (11) 30617835

URL da Homepage: <http://www.fsp.usp.br>

Formação acadêmica/titulação

1991 - 1996

Doutorado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Título: Fatores de risco para arboviroses em famílias de área de reserva ecológica no Vale do Ribeira, SP, Ano de obtenção: 1996.

Orientador: Lygia Busch Iversson.

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

1987 - 1990

Mestrado em Saúde Pública (Conceito CAPES 6).

Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

Título: O uso do teste imunoenzimático na vigilância epidemiológica de arboviroses, Ano de Obtenção: 1990.

Orientador: Lygia Busch Iversson.

Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

1986 - 1986

Especialização em Especialização Em Saúde Pública. (Carga Horária: 1172h).
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.

1978 - 1981

Graduação em Farmácia - Bioquímica.
Universidade de São Paulo, USP, Brasil.