UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma
análise observacional e retrospectiva**

Anna Paula de Sá Borges

Ribeirão Preto

2012

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma
análise observacional e retrospectiva**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientada: Anna Paula de Sá Borges

Orientador(a): Prof. Dr. Leonardo Régis
Leira Pereira

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas em 21/12/2012. A versão original encontra-se na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2012

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.

Borges, Anna Paula de Sá

Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva. Ribeirão Preto, 2012.

109 p.; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos

Orientador: Pereira, Leonardo Régis Leira.

1. Criança. 2. uso não licenciado. 3. uso não indicado. 4. ANVISA
5. FDA

Anna Paula de Sá Borges
Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Régis Leira
Pereira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

A todas as crianças hospitalizadas e em especial àquelas que serviram de instrumento para este estudo. Reconheço na luta individual de cada uma o exemplo de fé e esperança. A vocês crianças, todo o meu carinho e consideração.

Dedico

Agradecimentos

À Deus por ter me conduzido nesta jornada, e me conceder a cada dia uma nova oportunidade.

Aos meus pais e irmã pelo carinho, dedicação e companheirismo.

Aos meus amigos por tornarem este caminho mais leve e cheio de risos.

À equipe CPAFF pelo apoio, convivência e carinho.

Ao professor Dr. Leonardo Régis Leira Pereira que tanto contribui para este trabalho.

À Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, e aos professores desta faculdade pelos conhecimentos e bons momentos compartilhados.

Aos funcionários da seção de pós-graduação sempre tão prestativos e dispostos a ajudar.

Ao Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo fornecimento de informações do banco de dados utilizadas no presente estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pelo auxílio bolsa.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é
senão uma gota de água no oceano. Mas o oceano
seria menor se lhe faltasse uma gota”.*

*Madre
Teresa de Calcutá
1910 - 1997*

RESUMO

BORGES, A. P. S. **Utilização de medicamentos em crianças hospitalizadas: uma análise observacional e retrospectiva.** 2012. 109 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Aproximadamente apenas um terço dos medicamentos utilizados em crianças tem sido estudado de forma adequada e apresentam informações sobre eficácia e segurança do produto. Este fato se deve a dificuldade de realização de ensaios clínicos na população pediátrica tornando-a mais propensa a erros de medicação, predominantemente devido à necessidade de prescrições de apresentações farmacêuticas não aprovadas e não indicadas para uso pela indústria e agência de fiscalização sanitária. Dessa forma, uma ferramenta importante que pode ser utilizada para análise do uso de medicamentos nesta população compreende os estudos da utilização de medicamentos. O presente estudo analisou as prescrições medicamentosas realizadas para crianças hospitalizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo, com a finalidade de estabelecer o perfil de utilização de medicamentos de acordo com os critérios de aprovação e indicação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e da Food and Drugs Administration (FDA). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do respectivo hospital, e classificado como transversal, retrospectivo e observacional. Através do banco de dados informatizado, foram analisadas todas as prescrições medicamentosas a crianças menores de 12 anos no período compreendido entre 01/08/2008 a 31/07/2009. A população pediátrica foi dividida em subgrupos de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento estabelecidos pela Organização Mundial de Saúde. As apresentações farmacêuticas foram classificadas de acordo com o primeiro nível do sistema *Anatomical Therapeutic Chemistry* e, por conseguinte, foi realizada a classificação de uso das mesmas em: licenciado, não licenciado – registro, indicado, não indicado, não licenciado – dispersão e licenciado/indicado de acordo com a ANVISA e FDA. Durante o período analisado, foram identificados 6948 pacientes, 56,7% do sexo masculino, média de idade 3,1 ($\pm 3,5$) anos, média de internação 17,5 ($\pm 29,8$) dias, 1120 causas de internação e 79 unidades de atendimento. A causa de internação mais frequente esteve relacionada ao nascimento no hospital, sendo dessa forma, o centro obstétrico a unidade mais requisitada para hospitalização. Das 617 apresentações farmacêuticas identificadas, 17,6% foram referentes aos agentes infecciosos de uso sistêmico. A média de apresentações farmacêuticas por paciente foi de 6,1. Em relação ao uso não licenciado – registro 1,1% e 14,9% das apresentações farmacêuticas assim foram classificadas de acordo com a análise da ANVISA e FDA, respectivamente. O uso não indicado esteve presente em 36,5% e 37,3% de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente. Dessa forma, este trabalho ressalta a necessidade em se estabelecer um consenso sobre a classificação de uso dos medicamentos na população pediátrica entre os países, além de enfatizar a necessidade de aumentar a realização ensaios clínicos nesta população, uma vez que houve um elevado número de apresentações farmacêuticas com informações de uso apenas na população adulta sendo utilizadas em crianças.

Palavras chaves: Criança, uso não licenciado, uso não indicado, farmacoepidemiologia, ANVISA, FDA.

ABSTRACT

BORGES, A. P. S. **Drug utilization in hospitalized children: an observational and retrospective analysis**. 2012. 109 p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2012.

Approximately only one-third of the drugs used in children has been studied adequately and presents information about its effectiveness and safety. This fact is due to the difficulty of conducting clinical trials in the pediatric population making them more prone to medication errors, mainly due to the need for pharmaceutical dosage forms unapproved and off-label for use by industry and regulatory agency. Thus, an important tool that can be used to analyze the use of drugs in this population comprises studies of drug utilization. This study analyzed drug prescriptions for children hospitalized at the Clinical Hospital of the Faculty of Medicine of Ribeirão Preto – University of São Paulo, in order to establish the profile of drug utilization in accordance to the criteria for approval and indication of the Brazilian Regulatory Agency (ANVISA) and the Food and Drugs Administration (FDA). The study was approved by the Research Ethics Committee of the respective hospital, being classified as cross-sectional, retrospective, observational study. Through the computerized database, all drug prescriptions to children under the age of 12 were analyzed in the period of August 1st, 2008 to July 31st, 2009. The pediatric population was divided into subgroups according to the physiological parameters of development established by the World Health Organization. The pharmaceutical dosage forms were classified according to the first level of the Anatomical Therapeutic Chemistry system. Thereafter, the use of pharmaceutical dosage forms was classified as follows: licensed, unlicensed - registered, label, off-label, unlicensed - dispersion and licensed/label according to FDA and ANVISA. During the study period, 6948 patients were identified, being 56.7% male, mean age 3.1 ($\pm$ 3.5) years, mean length of hospitalization 17.5 ($\pm$ 29.8) days, 1120 causes of hospitalization and 79 service units. The most prevalent cause of hospital stays was related to birth at the hospital, being the obstetric center the most required unit for hospitalization. Of the 617 pharmaceutical dosage forms identified, 17.6% were related to infectious agents for systemic use. The average pharmaceutical dosage forms per patient were 6.1. Regarding the unlicensed use, 1.1% and 14.9% of the pharmaceutical dosage forms were classified according to the analysis from ANVISA and FDA, respectively. The off-label use was present in 36.5% and 37.3% according to ANVISA and FDA, respectively. This work emphasizes the need to establish a consensus on the classification of the use of drugs in the pediatric population among countries, and underline the necessity of increase the number of clinical trials performed in this population, since there were a high number of pharmaceutical dosage forms with use information only for adult populations being used in children.

Key words: Children, unlicensed use, off-label use, pharmacoepidemiology, ANVISA, FDA.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Unidade Campus Ribeirão Preto.....	24
Figura 2. Modelo da prescrição eletrônica do HCFMRP-USP.	24
Figura 3. Demonstração da planilha do Excel fornecida pelo CIA do HCFMRP-USP com os dados pertencentes ao banco de dados do hospital	27
Figura 4. Fluxograma da divisão dos pacientes do estudo em subgrupos de acordo com a classificação fisiológica do desenvolvimento.	29
Figura 5. Determinação do número de dias de internação hospitalar por paciente de acordo com a idade em dias.	30
Figura 6. Fluxograma da classificação das Afar em uso não licenciado-registro, uso licenciado – registro, uso não indicado, uso indicado, uso indicado/não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado de acordo com a ANVISA e FDA.	35
Figura 7. Número de apresentações farmacêuticas por subgrupo.	53
Figura 8. Distribuição do número de crianças hospitalizadas por quantidade de Afar prescrita.	54
Figura 9. Número de princípios ativos e apresentações farmacêuticas de acordo com a classificação em uso não licenciado – registro, uso licenciado – registro, uso indicado, uso não indicado, uso indicado/não indicado, uso não licenciado – dispersão, uso licenciado/indicado na população total do estudo nas agências ANVISA e FDA.	64
Figura 10. Número de apresentações farmacêuticas por paciente em relação a classificação de uso.	72
Figura 11. Média de apresentações farmacêuticas por paciente nos subgrupos em relação aos dados de aprovação e indicação da ANVISA.	74
Figura 12. Média de apresentações farmacêuticas por paciente nos subgrupos em relação aos dados de aprovação e indicação da FDA.	75

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais reações adversas ocorridas em pacientes pediátricos descritos por Choonara e Rieder (2002).	5
Tabela 2. Descrição do número, sexo, faixa etária e tempo de internação dos pacientes pediátricos hospitalizados no HCFMRP-USP no período do estudo.	41
Tabela 3. Principais causas de internação da população total do estudo.....	44
Tabela 4. Distribuição do número de pacientes do subgrupo a-termo e subdivisões em a-termo nascido no hospital e a-termo não nascido no hospital de acordo com as dez principais causas de internação.	45
Tabela 5. Distribuição do número de pacientes do subgrupo lactente e criança de acordo com as dez principais causas de internação.	46
Tabela 6. Distribuição dos atendimentos da população pediátrica nas dez principais unidades de internação do HCFMRP-USP.	47
Tabela 7. Distribuição do número de atendimentos nas dez principais unidades do HCFMRP-USP nos subgrupos a-termo nascido no hospital e a-termo não nascido no hospital.....	48
Tabela 8. Distribuição do número de atendimentos nas dez principais unidades do HCFMRP-USP nos subgrupos lactente e criança.	49
Tabela 9. Distribuição do número de Princípios ativos, apresentações farmacêuticas, pacientes e prescrição no primeiro nível de classificação do sistema ATC na população total do estudo.....	51
Tabela 10. Relação de apresentações farmacêuticas por paciente nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.....	54
Tabela 11. Apresentações farmacêuticas mais prescritas à população do estudo...	57
Tabela 12. Apresentações farmacêuticas mais prescritas aos pacientes nos subgrupos pré-termo e a-termo.....	57
Tabela 13. Apresentações farmacêuticas mais prescritas aos pacientes nos subgrupos a-termo nascido no hospital e a-termo não nascido no hospital.....	58
Tabela 14. Apresentações farmacêuticas mais prescritas aos pacientes nos subgrupos lactente e criança.....	58
Tabela 15. Número de apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – registro e uso licenciado – registro nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.	65

Tabela 16. Número de apresentações farmacêuticas de uso não indicado e indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.....66

Tabela 17. Número de apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – dispersão e licenciado/indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.66

Tabela 18. Número de pacientes que tiveram a prescrição de pelo menos uma apresentação farmacêutica classificada em uso não licenciado – registro, licenciado, não indicado, indicado, não licenciado – dispersão, licenciado/indicado.68

Tabela 19. Número de pacientes utilizando ao menos uma apresentação farmacêutica de uso não licenciado – registro e licenciado – registro nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.70

Tabela 20. Número de pacientes utilizando ao menos uma apresentação farmacêutica de uso não indicado e indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.70

Tabela 21. Número de pacientes utilizando ao menos uma apresentação farmacêutica de uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.71

Tabela 22. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA e FDA.77

Tabela 23. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA ..79

Tabela 24. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso não licenciado – dispersão de acordo com a ANVISA e FDA.80

Tabela 25. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso licenciado/indicado de acordo com a ANVISA e FDA.82

Tabela 26. Principais apresentações farmacêuticas classificadas como uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA e FDA.....84

Tabela 27. Número de apresentações farmacêuticas e pacientes por causas de uso não indicado.86

Tabela 28. Principais apresentações farmacêuticas de uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA e número de pacientes com prescrição.86

Tabela 29. Principais apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – dispersão de acordo com a ANVISA e número de pacientes com prescrição e que utilizaram dispersão.88

Tabela 30. Principais apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – dispersão de acordo com a FDA e número de pacientes com prescrição e que utilizaram dispersão.88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Afar	Apresentação(ões) Farmacêutica(s)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ATC	Anatomic Therapeutical Chemistry
ATNH	A-termo nascido no hospital
ATNNH	A-termo não nascido no hospital
CIA	Centro de Informação e Análise
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas relacionados à saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONATEM	Comissão Nacional de Avaliação Técnica de Medicamentos
EMEA	European Medicines Agency
EUM	Estudos da Utilização de Medicamentos
FDA	Food and Drug Administration
GEPEC	Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
OMS	Organização Mundial de Saúde
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
SOBRAVIME	Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos
SVS	Secretaria de Vigilância Sanitária
UE	Unidade de Emergência
US-FDA	United States Food and Drug Administration
WHO	World Health Organization

SUMÁRIO

RESUMO	i
ABSTRACT	ii
LISTA DE FIGURAS	iii
LISTA DE TABELAS	iv
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	vii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 História da criança	2
1.2 Medicamentos e crianças	3
1.3 Classificação pediátrica e os aspectos farmacocinéticos em crianças de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento	6
1.3.1 Classificação pediátrica	6
1.3.2 Aspectos farmacocinéticos em crianças	6
1.3.2.1 Absorção	6
1.3.2.2 Distribuição	8
1.3.2.3 Biotransformação	8
1.3.2.4 Eliminação	9
1.4 Tratamento farmacológico em crianças na atualidade	9
1.5 Regulamentações dos medicamentos utilizados em crianças	11
1.5.1 Food and Drugs Administration (FDA)	11
1.5.2 European Medicines Agency	13
1.5.3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária	15
1.6 Estudos da utilização de medicamentos na população pediátrica	17
2. OBJETIVOS	20
2.1 Objetivo geral	21
2.2 Objetivos específicos	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	22
3.1 Local de Estudo	23
3.2 Protocolo experimental	25
3.2.1 Tipo de estudo	25
3.2.2 Aspectos éticos	25
3.3 Delineamento do estudo	26
3.3.1 Análise do Banco de dados das prescrições medicamentosas	26
3.3.2 População do estudo	27

3.3.2.1 Dados gerais da população do estudo	27
3.3.2.1.1 Identificação dos pacientes do estudo	27
3.3.2.1.2 Classificação dos pacientes de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento	28
3.3.2.1.3 Classificação dos pacientes em relação ao sexo	29
3.3.2.1.4 Período de internação da população do estudo	29
3.3.2.2 Causas de internação hospitalar e unidade de atendimento	30
3.3.2.3 Análise dos medicamentos prescritos à população	31
3.3.2.3.1 Padronização dos medicamentos prescritos à população do estudo	31
3.3.2.3.2 Número de prescrição do pacientes hospitalizados	31
3.3.3 Análise das apresentações farmacêuticas utilizadas pela população do estudo	32
3.3.3.1 Classificação das apresentações farmacêuticas em relação ao uso de acordo com a ANVISA e FDA	32
3.3.3.2 Classificação das apresentações farmacêuticas de uso não indicado	36
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
4.1 Análise descritiva do banco de dados do HCFMRP-USP e das crianças hospitalizadas	39
4.1.1 Estudo da utilização de medicamentos no banco de dados do HCFMRP-USP	39
4.1.2 População do estudo	40
4.1.3 Causa de internação da população do estudo e unidade de atendimento hospitalar	42
4.1.3.1 Causas de internação	42
4.1.3.2 Unidades de internação da população do estudo	47
4.1.4 Análise das apresentações farmacêuticas utilizadas pela população do estudo	50
4.1.4.1 Número de apresentações farmacêuticas por subgrupo	52
4.1.4.2 Número de apresentações farmacêuticas por paciente	53
4.1.4.3 Apresentações farmacêuticas mais utilizadas pela população do estudo	55
4.1.4.4 Vias de administração das apresentações farmacêuticas	59
4.2 Distribuição das apresentações farmacêuticas e pacientes de acordo com a ANVISA e FDA em relação ao uso licenciado – registro, uso não licenciado - registro, uso indicado, uso não indicado, uso indicado/não indicado e uso licenciado/indicado na população total do estudo e nos subgrupos	60
4.2.1 Distribuição das apresentações farmacêuticas de acordo com a classificação de uso na população total do estudo	60
4.2.2. Distribuição das apresentações farmacêuticas de acordo com a classificação de uso nos subgrupos	65

4.2.3 Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de uso das apresentações farmacêuticas na população total do estudo	66
4.2.4 Distribuição dos pacientes em relação a classificação de uso das apresentações farmacêuticas nos subgrupos	68
4.2.5 Média de apresentações farmacêuticas por paciente em relação a classificação de uso na população total do estudo	71
4.2.6 Média de apresentações farmacêuticas por paciente em relação a classificação de uso nos subgrupos.	72
4.3 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – registro, uso não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado de acordo com os grupos ATC	75
4.3.1 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – registro de acordo com os grupos ATC	76
4.3.2 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não indicado de acordo com os grupos ATC	77
4.3.3 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – dispersão de acordo com os grupos ATC	80
4.3.4 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso licenciado/indicado de acordo com os grupos ATC	81
4.4 Principais apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – registro, uso não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado, referentes aos dados analisados na ANVISA e FDA.	82
4.4.1 Apresentações farmacêuticas de uso não licenciado - registro	82
4.4.2 Apresentações farmacêuticas de uso não indicado	84
4.4.3 Uso não licenciado – dispersão	86
5. CONCLUSÃO	89
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
7. ANEXO	108

1. INTRODUÇÃO

1.1 História da criança

A definição da palavra infância, oriunda do latim *Infantia*, significa incapacidade de falar. Considerava-se que crianças antes dos sete anos de idade, não tinham condições de falar, de expressar seus pensamentos e sentimentos. Desde a sua gênese, a palavra infância carregava consigo o estigma da incapacidade, da incompletude perante os mais experientes, conferindo-lhes uma condição subalterna diante dos adultos, um ser anônimo, sem espaço na sociedade (CORDEIRO; COELHO, 2007).

Antes do século XII as crianças eram vistas como seres incompletos e incapazes, viviam misturados com os adultos sem qualquer cuidado e atenção especial. Devido a isso, a infância permaneceu no anonimato até o final deste século, e isto pôde ser retratado através dos pintores e miniaturistas dessa época os quais apresentavam as crianças como adultos de tamanho reduzido, demonstrando a posição que ocupava na sociedade em geral (BADINTER, 1985).

A partir do final do século XVI aconteceram alguns progressos no modo de ver a criança. A nova visão de infância e algumas descobertas científicas eram privilégios de famílias com posses. Entretanto, o que mudou não foi a afeição pelas crianças, e sim um acompanhamento das famílias nas transformações que ocorriam na sociedade. Esse novo sentimento está relacionado a duas atitudes contraditórias: uma considera a criança ingênua, inocente e graciosa, e a outra se refere à criança como um ser imperfeito e incompleto, que necessita de moralização e educação. (KRAMER, 1987).

A construção do sentimento de infância começa a melhorar apenas nos séculos XIX e XX, e está relacionado ao desenvolvimento das ciências humanas e a consolidação do capitalismo (HEYWOOD, 2004). Nessa perspectiva, houve uma significativa mudança no que diz respeito à concepção da infância, na qual a criança passou a ser o centro das atenções, necessitando de cuidados e proteção da família (SANTOS, 2007).

Dessa forma, ocorreram nas sociedades diversas alterações sócio-culturais como a produção de vestimentas específicas da infância, brinquedos infantis, dentre

outras, as quais ocasionaram algumas melhorias fundamentadas nas necessidades de ver a criança como um ser singular. Com isso, a criança passa a ser reconhecida como indivíduo único, portador de necessidades e capacidades próprias. Em adição, ocorre também modificações quanto à assistência a sua saúde, dentre as quais se encontram a criação da pediatria como especialidade da medicina, e os estudos referentes à utilização de medicamentos específicos para esta população (GAÍVA; PAIÃO, 1999).

1.2 Medicamentos e crianças

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), medicamento corresponde a: “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico” (ANVISA, 2012a). Define-se como prescrição médica o ato de selecionar o(s) medicamento(s) a ser(em) consumido(s) pelo paciente, com a respectiva dosagem e duração do tratamento. Em geral, esse ato é expresso mediante a elaboração de uma receita médica, a qual pode conter mais de um medicamento prescrito (BRASIL, 1998a).

A frase “órfãs terapêuticas” foi usada para descrever as crianças em 1963 por Harry Shirkey (SHIRKEY, 1999). Aproximadamente 40 anos depois apenas um terço dos medicamentos utilizados em crianças tem sido estudado de forma adequada e apresentam informações sobre o uso na bula do produto (ROBERTS, et al, 2003; UNITED STATES - FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION (US-FDA)).

Turner et al. (1998) e Conroy, McInty e Choonara (1999), mostraram que 60,0% a 90,0% dos medicamentos utilizados em crianças são prescritos baseando-se apenas na prática médica, adaptando as doses dos adultos para crianças, o que pode elevar o risco de toxicidade.

Um estudo de revisão realizado em doze países distintos, a maioria localizados na Europa, demonstrou que de 36,0% a 100,0% das crianças hospitalizadas receberam pelo menos uma prescrição de medicamentos sem especificações de uso (LINDELL-OSUAGWU et al., 2009).

O controle da segurança de uso de medicamentos em crianças é de suma importância, uma vez que durante o desenvolvimento clínico dos medicamentos, apenas dados limitados sobre este aspecto são gerados através de ensaios clínicos. Além disso, os estudos de pré-comercialização, geralmente não são conduzidos em populações pediátricas, gestantes e geriátricas devido a questões éticas, logísticas e financeiras (WILSON, 1999).

Em adição, a dificuldade de realização de ensaios clínicos nesta população também está relacionada à falta de informações relevantes da terapêutica em crianças, particularmente referente à elucidação plena dos dados farmacocinéticos, farmacodinâmicos e farmacoepidemiológicos (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS' COMMITTEE ON DRUGS, 2002; KEARNS et al., 2003).

De acordo com Salazar (2003) e Brassica (2008) as dificuldades para a condução de ensaios clínicos em população pediátrica estão diretamente relacionadas a:

- Necessidade de um diálogo cuidadoso entre o investigador, a criança e seus responsáveis;
- Dificuldade de inclusão de sujeitos na pesquisa;
- Complexidade de estratificação do indivíduo pediátrico dentro das categorias prematuros, neonatos, lactantes, criança e adolescente;
- Necessidade de realocação dos indivíduos dentro das categorias no decorrer do estudo;
- Retorno financeiro limitado para a indústria, uma vez que a população pediátrica é menor em relação ao número de indivíduos quando comparada a população adulta;
- Custos das tarifas adicionais para aprovação de novas indicações;
- Complexidade da realização de ensaios que devem ser conduzidos em hospitais pediátricos na presença de equipes com experiência em pediatria.

Como mencionado, a história da medicina pediátrica é repleta de experiências desastrosas, e está associada à morbidade, mortalidade e deficiência crônica nesta população (WARD et al., 2006). Em geral, 9,0% das crianças hospitalizadas apresentam reações adversas à terapia medicamentosa, e até 4,0% das admissões hospitalares de crianças ocorrem em consequências da utilização inadequada de

medicamentos (GONZALES-MARTIN; CAROCA; PARIS, 1998; IMPICCIATORE et al., 2001). Estudos realizados em unidades de terapia intensiva neonatais mostraram que 11,0% a 30,0% das experiências relacionadas ao uso de medicamentos apresentaram casos de toxicidade (BANNER, 1986; BONATI et al., 1990).

Tabela 1: Principais reações adversas ocorridas em pacientes pediátricos descritos por Choonara e Rieder (2002).

Ano	Medicamento	Classificação do Grupo	Reação Adversa	Mecanismo
1886	Corante de anilina	Recém nascido	Metahemoglobina	Absorção percutânea
1956	Sulfonamidas	Recém nascido	Kernicterus	Bilirrubina não conjugada
1959	Clorafenicol	Recém nascido	Síndrome do bebê cinzento	Imparidade do metabolismo
1979	Valproato de sódio	< 3 anos	Falência hepática	Metabolização anormal
1980	Salicilato	Criança	Síndrome de Reyes	Desconhecido
1990	Propofol	Criança	Acidose metabólica	Desconhecido
1996	Lamotrigina	Criança	Reação na pele	Desconhecido

Em adição, a população pediátrica constitui um grupo de riscos de erros de medicação, predominantemente devido à necessidade dos cálculos de doses, os quais se baseiam no peso do paciente, idade, área de superfície corporal e condição clínica (WONG et al., 2004; GHALEB; WONG, 2006). Dessa forma, a ausência de informação sobre o uso dos medicamentos pode resultar em relutância dos médicos quanto a sua prescrição ou ainda ocasionar tratamento farmacológico inadequado nesta população (STAFFORD, 2008).

Em geral, pediatras, clínicos gerais, entre outros profissionais médicos, provêm tratamento farmacológico com base em sua experiência e julgamento, decidindo sobre indicações, dosagens e formulações (MARCOVITCH, 2005). Dessa forma, esses profissionais devem considerar as características fisiológicas da criança de acordo com o período de desenvolvimento e em especial os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos, tais como absorção, distribuição, metabolização e eliminação, os quais podem sofrer grandes variações nesta população (BARTELINK et al., 2006).

1.3 Classificação pediátrica e os aspectos farmacocinéticos em crianças de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento

1.3.1 Classificação pediátrica

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) (World Health Organization (WHO), 2007), a população pediátrica representa um espectro fisiológico distinto em relação aos adultos, que estende desde os prematuros aos adolescentes, seguindo a classificação:

- Prematuros (< que 37 semanas de gestação)
- Recém Nascido (0 a 28 dias)
- Lactantes (> 28 dias a 23 meses)
- Crianças (2 a 11 anos)
- Adolescentes (12 a 16 ou 12 a 18 anos, dependendo da maioridade estabelecida em cada país, sendo que esta no Brasil é de 18 anos).

As características fisiológicas das crianças são distintas de acordo com o período de desenvolvimento de modo não gradual ou previsível, ocasionando mudança na funcionalidade de cada órgão, principalmente na primeira década de vida. Entretanto, a utilização de medicamentos nesta população é frequentemente baseada em extrapolações de doses ou em modificações das formulações de adultos, ignorando as diferenças fisiológicas entre ambos, o que pode aumentar o risco de reações adversas e eficácia não comprovada (CHRISTENSEN et al., 1999, WILSON, 1999).

1.3.2 Aspectos farmacocinéticos em crianças

1.3.2.1 Absorção

As alterações importantes no desenvolvimento do trato gastrointestinal pode afetar a absorção oral dos medicamentos administrados por esta via, principalmente no recém-nascido, lactentes e crianças com idade inferior a três anos. Estas alterações referem-se a acidez gástrica, ao tempo de esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal, a área de superfície intestinal, a metabolização enzimática gastrointestinal e aos transportadores da secreção de ácidos biliares e a lipase

pancreática, a colonização e recirculação de bactérias no intestino, além da dieta nas diferentes idades (WHO, 2007).

O recém-nascido apresenta reduzida secreção de ácido gástrico, sendo que o pH do estômago alcança os valores do indivíduo adulto ao longo dos dois primeiros anos de vida. O pH intraluminal pode afetar diretamente a estabilidade e o grau de ionização de um fármaco administrado oralmente, influenciando sua absorção (KEARNS, et al., 2003; WHO, 2007).

O tempo de esvaziamento gástrico pode aumentar cerca de seis a oito horas no primeiro ou segundo dia de vida, dessa forma, os fármacos absorvidos primariamente no estômago serão favorecidos, em contrapartida, aqueles absorvidos no intestino delgado podem ser prejudicados. O esvaziamento gástrico se aproxima dos valores dos adultos, apenas a partir dos primeiros seis a oito meses de vida (BARTELINK et al., 2006). Em recém-nascidos, o peristaltismo é irregular e lento, ocorrendo aumento do tempo de absorção. Após o nascimento, a alimentação estimula a motilidade gastrointestinal (ALCORN; MCNAMARA, 2003) e esta se desenvolve durante a primeira infância (KEARNS et al., 2003).

A imaturidade da mucosa intestinal aumenta a permeabilidade, interferindo na absorção intestinal de fármacos (BARTELINK et al., 2006). A deficiência de sais biliares e de enzimas pancreáticas reduz a absorção de medicamentos que necessitam de solubilização ou hidrólise intraluminal para serem absorvidos. O desenvolvimento dessas funções ocorre rapidamente no período pós-natal (ALCORN; MACNAMARA, 2003).

A absorção de fármacos administrados por via intramuscular é afetada pelo reduzido fluxo sanguíneo no músculo esquelético e pelas contrações musculares ineficientes, sobretudo em recém-nascidos (BARTELINK et al., 2006). A absorção cutânea de fármacos administrados topicamente aumenta em prematuros na presença de estrato córneo menos espesso (KEARNS et al., 2003).

Quanto à absorção retal, esta é pouco acentuada devido ao maior número de contrações pulsáteis de elevada amplitude no reto dos pré-maturos, recém-nascidos e lactentes, podendo ocasionar a expulsão de formas farmacêuticas, diminuindo

efetivamente a absorção. Em adição, vale salientar que o pH deste local é mais alcalino na maioria das crianças (KEARNS et al., 2003; BARTELINK et al., 2006).

1.3.2.2 Distribuição

A distribuição de fármacos em espaços fisiológicos é dependente da idade e composição corpórea. Como a maioria dos fármacos se distribui através do espaço extracelular, o volume deste compartimento pode ser importante para determinar a concentração destas moléculas no seu sítio ativo, sendo esta variável mais importante nos compostos hidrossolúveis (KATZUNG, 2005).

A distribuição de fármacos com elevada ligação a proteínas plasmáticas pode ser influenciada por alterações em sua concentração. No recém-nascido o nível reduzido de proteínas totais do plasma, especialmente de albumina, promove aumento das frações livres de fármacos. Durante o período neonatal, a albumina fetal (com reduzida afinidade de ligação para ácidos fracos) e o aumento de bilirrubina e ácidos graxos livres endógenos são capazes de deslocar um fármaco do sítio de ligação na albumina, elevando as frações livres, o que ocasiona aumento do efeito terapêutico e eliminação do mesmo (KEARNS et al., 2003).

Prematuros, recém-nascidos a termo, lactentes de quatro meses e crianças com um ano de idade têm proporção variável de gordura, o que pode comprometer diretamente a distribuição dos medicamentos lipossolúveis. A barreira hematoencefálica no recém-nascido é incompleta e facilita, conseqüentemente, a penetração de fármacos no sistema nervoso central (SILVA, 2006). Em adição, existe uma maior preocupação com a susceptibilidade dessa faixa etária a fármacos que atuam no sistema nervoso central, dentre eles os analgésicos (SIMONS; TIBBOEL, 2006).

1.3.2.3 Biotransformação

O metabolismo hepático sofre alterações de acordo com a idade da criança. Algumas enzimas, como as isoformas do citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2C e

CYP3A4 são expressas tardiamente no desenvolvimento neonatal. Em adição, a concentração de hepatócitos corresponde a menos de 20% quando comparada a dos adultos, podendo a imaturidade hepática acarretar acúmulo de fármacos.

Entretanto, para alguns fármacos, as crianças apresentam maior capacidade metabólica quando comparada aos adultos o que pode ocasionar aumento na síntese de metabólitos tóxicos (JOHNSON, 2003). Para a determinação da posologia nesta população especial deve-se considerar a maturação das enzimas hepáticas, do fluxo sanguíneo, dos sistemas de transporte e a capacidade funcional do fígado (BARTELINK et al., 2006).

A atividade enzimática do fígado é importante para muitos fármacos de uso oral, cuja biodisponibilidade depende do metabolismo de primeira passagem. Níveis reduzidos de atividade enzimática (CYP3A4) foram observados em crianças até três meses após o nascimento, porém, quanto às enzimas da fase II, a expressão da beta-glicuronidase aumenta até os três anos de idade (KEARNS et al., 2003).

1.3.2.4 Eliminação

A maturação da função renal inicia-se durante a organogênese fetal e se completa após o primeiro ano de vida. Dessa forma, as crianças ao nascerem apresentam mecanismos comprometidos de depuração renal (KEARNS et al., 2003; ALCORN; MCNAMARA, 2003). Nas duas primeiras semanas de vida a taxa de filtração glomerular aumenta devido a um maior fluxo sanguíneo renal (BARTELINK et al., 2006). Os rins dos recém-nascidos apresentam capacidade reduzida de excretar ácidos orgânicos fracos como penicilinas, sulfonamidas e cefalosporinas. Valores reduzidos do pH da urina, em relação a dos adultos, podem aumentar a reabsorção de ácidos orgânicos (ALCORN; MCNAMARA, 2003).

1.4 Tratamento medicamentoso em crianças na atualidade

Atualmente, vários medicamentos não são apropriadamente testados em crianças, e não estão disponíveis na forma farmacêutica adequada para uso nesta

população, sendo utilizados fora das especificações de uso estabelecidas pela indústria farmacêutica e agência de fiscalização sanitária nacional. De acordo com a literatura o uso desses medicamentos é classificado em: uso não licenciado (Unlicensed) e uso não indicado (Off-label) (CONROY et al., 2000; 't JONG et al., 2002; DELL' AERA et al., 2007; SHAH et al., 2007).

O termo não licenciado geralmente refere-se àqueles medicamentos que apresentam modificação da forma farmacêutica aprovada para uso (ex. dispersões), formulação farmacêutica modificada sob uma licença de fabrico especial, novos medicamentos disponíveis sob uma licença de fabrico especial, compostos químicos utilizados como medicamentos, medicamentos utilizados antes da aprovação de uso ou importados. O termo não indicado comumente é considerado o uso dos medicamentos fora dos termos de aprovação de uso do produto, sendo referente à indicação, dose, idade, via de administração, contra-indicação e formulação (CONROY; McINTYRE; CHOONARA, 1999; CONROY, et al., 2000; CRAIG, HENDERSON, MAGEE, 2001; PANDOLFINI et al., 2002; CONROY; NEWMAN; GUDKA, 2003; DICK, et al., 2003; NEUBERT et al., 2004).

De acordo com a ANVISA o uso não indicado compreende a prescrição do medicamento fora das especificações de uso estabelecidas pela indústria farmacêutica e aprovadas pela agência de fiscalização sanitária, ou seja, não constam informações de aprovação de uso na bula do produto (ANVISA, 2005a).

Estudos concluídos ou realizados após a aprovação inicial podem ampliar o uso de medicamento para outra faixa etária, fase distinta da doença pra qual foi aprovada, ou até mesmo outra enfermidade. Uma vez comercializado o medicamento e não aprovadas as novas indicações, é possível que o médico queira prescrevê-lo, caracterizando dessa forma, o uso não indicado. Este tipo de prescrição é realizado por conta e risco deste profissional e pode caracterizar um erro médico, mas na maioria das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado pela agência de fiscalização sanitária (ANVISA, 2005a).

Em suma, as definições de uso não licenciado e não indicado de medicamentos encontrados na literatura apresentam várias similaridades, contudo algumas diferenças cruciais, como por exemplo, a alteração na via de administração

para alguns autores é considerada uso não licenciado ('t Jong et al., 2001; 't JONG, et al., 2002), para outros, uso não indicado (CONROY et al., 2000; CARVALHO et al., 2003; HELMS et al., 2005). Em adição, SANTOS et al. (2008) definiram medicamentos contra-indicados para uso em crianças como aqueles de uso não licenciado.

Diante da ausência de uma definição comum entre os termos não licenciados e não indicados, torna-se difícil a comparação dos resultados obtidos em estudos de utilização de medicamentos entre os países. Sendo assim, Neubert et al. (2008), realizaram uma pesquisa denominada "Delphi Survey" para obter uma definição comum dos termos. Nesta pesquisa foi definido como uso não licenciado – uso de medicamento que não recebeu autorização de comercialização na Europa tanto para uso adulto ou pediátrico, e uso não indicado – uso do medicamento comercializado, porém, prescrito fora dos termos de licença referentes à: indicação, idade, dose, forma farmacêutica e via de administração.

1.5 Regulamentações dos medicamentos utilizados em crianças

1.5.1 Food and Drugs Administration (FDA)

A FDA corresponde à agência de proteção integral ao consumidor mais antiga do governo federal dos Estados Unidos. Suas origens referem-se à realização de análises químicas em produtos agrícolas em 1848. No início do século XX vários soldados americanos vieram a óbito devido a adulteração da quinina, além disso muitas crianças foram expostas a alimentos contaminados originando casos de intoxicações. Devido a isto, as funções de regulamentação de alimentos e medicamentos neste país iniciaram-se em 1906 através da criação da lei *Pure Food and Drugs act*, que proibia o comércio interestadual de alimentos e medicamentos mal rotulados e adulterados (US-FDA).

Entretanto, em meados do mesmo século, aproximadamente 100 crianças faleceram devido ao elixir de sulfonamida. Os resultados negativos à farmacoterapia na população pediátrica originaram mudanças na regulamentação dos medicamentos, tais como a exigência de condução de estudos de toxicidade antes

da comercialização ou distribuição dos medicamentos (BLUMER, 1999; WOO, 2004).

Contudo, apenas após o episódio da teratogenicidade da talidomida em 1960, regulamentações mais rígidas sobre o teste de medicamentos entrou em vigor, tais como o requerimento de testes pré-clínicos conduzidos in-vitro e em animais (Fase 1 – medicamentos são testados para estabelecer segurança e parâmetros farmacocinéticos; Fase 2 – os medicamentos são testados para analisar a eficácia terapêutica e dose; Fase 3 – estudos clínicos para garantir eficácia e segurança), e os testes clínicos em humanos (BLUMER, 1999; WOO, 2004). Embora se acreditasse que essas regulamentações aumentariam o acesso às informações dos medicamentos em relação às especificações de uso na população pediátrica, isso não aconteceu.

Dessa forma, a FDA introduziu medidas para ampliar o conhecimento sobre a utilização de medicamentos em crianças e alterar a rotulagem propiciando melhores informações sobre a dose adequada na prescrição, utilização e segurança dos medicamentos. Dentre estas medidas encontram-se a introdução e a definição de uma faixa etária pediátrica descrita na seção da literatura em 1979, denominada *Pediatric rule* da FDA. Esta regra entrou em vigor em abril de 1991, e orientou a indústria farmacêutica responsável pelo desenvolvimento de medicamentos passíveis de ser utilizados em crianças a estudá-los na população pediátrica, de modo a tornar acessível informações sobre efetividade, eficácia e segurança dos mesmos, e assim permitir indicação pediátrica adequada (DUARTE; FONSECA, 2008).

Além da medida adotada acima, em 1994 a FDA permitiu, em alguns casos isolados, que os dados referentes à eficácia dos medicamentos em adultos fossem utilizados em crianças, desde que o curso da doença a ser tratada e os efeitos do medicamento sejam suficientemente semelhantes em adultos e crianças. Contudo, o mesmo não se aplica à avaliação da segurança dos medicamentos para crianças, uma vez que estes poderão ser mais ou menos tóxicos nesta população (US-FDA, 1994).

Outra medida importante direcionado ao processo de desenvolvimento de medicamentos pediátrico é a *Pediatric Exclusivity Provision*, uma lei que garante à indústria farmacêutica que desenvolve medicamentos específicos para uso em crianças, proteção de patente adicional de seis meses. Com a publicação da legislação *Best Pharmaceuticals for Children Act (BPCA)*, a lei foi estendida aos medicamentos não protegidos por patente e para aqueles em que não existe interesse da indústria farmacêutica em realizar ensaios em pediatria (US-FDA, 1997, 2001; ROBERTS et al., 2003).

Esta legislação tem permitido aumento na realização dos ensaios clínicos em crianças, de forma a obter informações que sustentem as indicações terapêuticas, combatendo o uso de medicamentos não licenciados e não indicados. Além disso, um dos objetivos alcançados foi a melhora da informação sobre o uso de medicamentos pediátricos protegidos e não protegidos por patente. No entanto, menos da metade dos estudos pediátricos submetidos à FDA, entre 1998 e 2004, para obtenção da *Pediatric Exclusivity Provision* foram publicados em revistas científicas biomédicas (BENJAMIM et al., 2006). Este fato dificulta o acesso da equipe de saúde às novas informações obtidas para população pediátrica em produtos antes aprovados apenas para uso adulto.

Outro estudo avaliou a eficácia das estratégias regulamentares na estimulação da investigação em pediatria, considerando todos os medicamentos com a *Pediatric Exclusivity Provision* entre 1998 e 2006, e concluiu que a distribuição por áreas terapêuticas mimetiza fielmente a disponibilização dos medicamentos no mercado para adultos. Desta forma, os autores sugerem que os medicamentos em regime de *Pediatric Exclusivity Provision*, com benefícios de exclusividade de mercado, não são aqueles mais utilizados em pediatria (BOOTS et al., 2007).

1.5.2 European Medicines Agency

As iniciativas na Europa, para melhorar a situação insatisfatória dos medicamentos para crianças foram iniciadas há mais de uma década, sendo chamada de *European Paediatric Initiative*. Em 1997, a *European Medicines Agency* (EMA) organizou uma mesa redonda para discutir a necessidade de melhorar as

informações e o conhecimento europeu em relação aos medicamentos utilizados em crianças, e concluíram que havia necessidade de suporte legislativo para conceder incentivos à pesquisa (EMEA, 2007).

Em novembro de 2001, o Comitê Farmacêutico da Comissão da Europa discutiu a problemática dos medicamentos pediátricos, levando à gênese do documento de consulta *Better Medicines for Children – proposed regulatory actions in paediatric medicinal products* (REFLECTION..., 2002). Este documento constitui o primeiro passo da Comissão da Europa, na resolução da situação insatisfatória relativa aos medicamentos pediátricos.

O Regulamento Europeu relativo a medicamentos para uso pediátrico obteve o acordo final do Parlamento Europeu no dia 1º de junho de 2006, celebrado como o Dia Mundial da Criança. A Comissão da Europa reconheceu que a pesquisa relacionada com medicamentos especificamente adaptados à idade e à fase de desenvolvimento das crianças deveria ser encorajada e enquadrada em termos legislativos. Desta forma, foi aprovado em dezembro deste mesmo ano o *Medicinal Products for paediatric uses* (COMISSÃO EUROPÉIA (CE), 2006).

O objetivo desta legislação é melhorar a segurança do uso de medicamentos em crianças na Europa, através da garantia de que estes sejam objeto de investigação de elevada qualidade, com intuito de obter informações sobre o uso na população pediátrica (DUARTE; FONSECA, 2008). Com esta medida regulamentar espera-se que as crianças na Europa passem a ter um acesso mais seguro às inovações terapêuticas, e também que sejam tratadas com medicamentos mais eficazes.

Embora existam evidências que tendem a resultar na melhora da padronização dos medicamentos na população pediátrica, as informações referentes à extensão do uso não licenciado e não indicado ainda são escassas, especialmente em países em desenvolvimento como o Brasil.

1.5.3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A regulamentação de medicamentos no Brasil teve início com o decreto 9810 de 1942, que aprovou o Regimento do Serviço Nacional de Fiscalização de Medicina instituindo a Comissão de Biofarmácia e a de Revisão da Farmacopéia. Em 1953, cria-se o Ministério da Saúde e a regulamentação de medicamentos passa a ser realizada pelo Laboratório Central de Controle de Drogas e Medicamentos. Em 1976, com a estruturação do Conselho Nacional de Saúde (CNS) funda-se a Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária (SVS) e as câmaras técnica do CNS, entre as quais, a de medicamentos que elaboravam as normas de regulamentação dos fármacos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS (SOBRAVIME), 1997).

A Câmara Técnica foi substituída pela Comissão Nacional de Avaliação Técnica de Medicamentos (CONATEM) em 1986, e em 1993 a Comissão Técnica de Assessoramento de Assuntos de Medicamentos e Correlatos abriu perspectivas para reflexão sobre a necessidade de adotar medidas rigorosas para o registro de produtos novos e a retirada do mercado de produtos farmacêuticos sem eficácia e segurança estabelecidas (SOBRAVIME, 1997; SILVER, 1997). No dia 02 de dezembro de 1997, o Ministério da Saúde instituiu a segunda CONATEM para assessorar a SVS nos assuntos de segurança de uso de medicamento sobre as questões relacionadas à farmacovigilância e ao desenvolvimento de pesquisas clínicas com medicamentos (SOBRAVIME, 1997).

Dessa forma, em 1997 surge a primeira legislação sanitária sobre pesquisa clínica, a Portaria nº911 da Secretaria Nacional da Saúde, que lista os documentos e procedimentos necessários para aprovação de protocolos de ensaios clínicos no Brasil (BRASIL, 1998b). Com a criação da ANVISA em 1999, esta passou a substituir a SVS no papel da regulação sanitária dos ensaios clínicos no Brasil, atribuindo a anuência e monitorização dos medicamentos à Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaios Clínicos (GEPEC) (NISHIOKA; SÁ, 2006).

A pesquisa clínica no Brasil tem apresentado um grande crescimento nos últimos anos. Para realização de ensaios clínicos é necessário aprovação do

protocolo de pesquisa pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) a qual avalia os aspectos éticos, e a autorização da ANVISA que avalia os aspectos metodológicos e científicos dos trabalhos. Das competências atribuídas à GEPEC destaca-se a análise dos pareceres conclusivos nos processos referentes ao registro de medicamentos novos e a autorização de projetos de pesquisa clínica a serem conduzidos no território nacional (NISHIOKA; SÁ, 2006).

A avaliação do dossiê para registro é dividida em três partes: 1 – análise farmacotécnica que é realizada pelos próprios técnicos da ANVISA, em geral farmacêuticos; 2 – análises de eficácia e 3 – análises de segurança. As duas últimas etapas são realizadas através de estudo pré-clínicos e clínicos subdivididos em fases I, II, III, e eventualmente IV. As avaliações destas etapas dependem de consultores externos *ad hoc* escolhidos diretamente pela ANVISA, e que em geral são especialistas, pesquisadores e/ou professores universitários de reconhecida competência e que não apresentam conflitos de interesse (ANVISA, 2005b). Em adição, todos os estudos clínicos em andamento ou finalizados devem apresentar comprovante de registro da pesquisa clínica na base de dados do Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), ou pelo menos comprovante de submissão (BRASIL, 2012).

No dia 03 de maio de 2012, a diretoria colegiada da ANVISA adotou a consulta pública nº30, a qual propõe uma simplificação de anuências para as pesquisas clínicas no Brasil, que compreende análise simplificada para aquelas aprovadas na Europa, Estados Unidos, Japão ou Canadá. Este tipo de análise tem como objetivo reduzir pela metade o tempo de autorização das pesquisas, que hoje compreende 180 dias (ANVISA, 2012b). Os resultados desta consulta pública ainda não foram divulgados pela agência.

Entretanto, a ANVISA, não apresenta uma regulamentação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, como também não possui uma política de estímulo à pesquisa clínica na população pediátrica. As raras exceções de estudos clínicos nesta população podem ser encontradas na oncologia pediátrica e no âmbito da imunização ativa (COSTA; REY; COELHO, 2009). Dessa forma, a autorização e o registro de medicamentos em crianças neste país são baseados em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento internacional.

1.6 Estudos da utilização de medicamentos na população pediátrica

Os estudos da utilização de medicamentos (EUM) podem ser classificados em diversas categorias (CROZARA, 2001), dentre elas:

- Estudos de utilização incluindo a avaliação de oferta de medicamentos;
- Estudos quantitativos de consumo de medicamentos;
- Estudos sobre a qualidade da prescrição;
- Estudos sobre hábitos da prescrição médica;
- Estudos de cumprimento da prescrição médica, vigilância orientada a problemas específicos, planejamento, orçamento;
- Estudos para avaliar o impacto de intervenções específicas.

De acordo com a OMS, os EUM são importantes, pois dependendo da metodologia empregada, podem evidenciar os seguintes resultados (WHO, 2003, 2004):

- Descrição de padrões de uso de medicamentos;
- Constatação de variações nos perfis terapêuticos no curso do tempo;
- Avaliação dos efeitos de medidas educativas, informativas, reguladoras;
- Estimativa do número de indivíduos expostos a medicamentos;
- Detecção de doses excessivas, uso inadequado, doses insuficientes e utilização indiscriminada dos medicamentos;
- Estimativa das necessidades de medicamentos de uma sociedade.

Determinadas enfermidades em pacientes pediátricos exigem a utilização de medicamentos não licenciados ou não indicados para esse grupo específico de pacientes. Nestas situações cabe ao clínico recorrer a sua experiência médica e, muitas vezes prescrever fármacos adequando-os para as crianças. Dessa forma, neste processo a prescrição é baseada na dose, idade, indicação ou mecanismo de ação, mas a única opção é extrapolar estas variáveis de um paciente adulto, tentando manter um procedimento racional (CHALUMEAU et al., 2000; RIORDAN, 2000).

Como mencionado anteriormente, os estudos clínicos de medicamentos em crianças são escassos. Dessa forma, uma ferramenta importante que pode ser utilizada para análise da utilização dos medicamentos na população pediátrica são

os EUM, que compreendem uma corrente de estudos farmacoepidemiológicos, os quais apresentam uma visão global da utilização de medicamentos em uma determinada sociedade ou grupo específico de pacientes. Os EUM destina-se ao acompanhamento da comercialização, distribuição, prescrição, dispensação e uso dos medicamentos, com especial enfoque em suas consequências sanitárias, sociais e econômicas (WHO,1977).

Os EUM são relativamente recentes, tendo suas primeiras abordagens descritas na literatura no início da década de 1960, sendo essas publicações relacionadas com o trágico episódio da talidomida. Speiers é reconhecido como pioneiro nesses estudos, ao analisar, na Escócia em 1960, a ingestão de talidomida por mães de crianças que nasceram apresentando focomelia (CASTRO, 2000).

Com recursos de informatização e banco de dados contendo informações sobre a utilização de medicamentos, torna-se possível realizar EUM de qualidade. Os resultados obtidos de tais estudos são fundamentais para melhorar o acesso às informações terapêuticas medicamentosas, e apresenta como vantagens corrigir possíveis erros de prescrição e utilização inadequada, prevenir reações adversas, além de permitir a análise do perfil de utilização de medicamentos na população, auxiliando na gestão pública dos recursos destinados à saúde, principalmente voltados à aquisição dos medicamentos.

Para a realização dos EUM, torna-se fundamental o acesso a banco de dados que possuem informações confiáveis e completas sobre a prescrição/utilização dos medicamentos. A utilização de sistemas informatizados apresenta vantagens como rapidez, custo reduzido para o desenvolvimento de pesquisa e a possibilidade de avaliar o consumo de medicamentos em número significativo de indivíduos que pertencem a uma população “real”, quando comparados aos estudos clínicos.

Dessa forma, o EUM torna-se uma importante ferramenta na análise de medicamentos em crianças, uma vez que os dados coletados podem identificar e padronizar terapias na população pediátrica, nortear o perfil das prescrições relacionadas à farmacoterapia baseada em evidências e desvendar novas opções de tratamento para uma determinada doença quando não há escolha farmacológica disponível. Em adição, estes estudos são observacionais e geralmente as crianças

não ficam expostas a conflitos de interesse do pesquisador ou da instituição. Além disso, oferecem um panorama da terapêutica medicamentosa, permitindo visualizar problemas e buscar soluções para o tratamento farmacológico.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar as prescrições medicamentosas realizadas em crianças hospitalizadas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, com a finalidade de estabelecer o perfil de utilização dos medicamentos de acordo com os critérios de aprovação e indicação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e da Food and Drugs Administration.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar e classificar a população de estudo de acordo com os parâmetros fisiológicos estabelecidos pela OMS de acordo com a idade.
- Identificar as causas mais frequentes de internação das crianças hospitalizadas no respectivo hospital.
- Identificar as unidades de internação mais frequentes da população pediátrica no respectivo hospital.
- Identificar os medicamentos prescritos para a população do estudo.
- Classificar os medicamentos de acordo com o primeiro nível do sistema Anatomic Therapeutical Chemistry (ATC).
- Classificar o uso dos medicamentos em crianças de acordo com a ANVISA e FDA, em:
 - uso licenciado e não licenciado,
 - uso indicado e não indicado.
- Identificar quantitativamente os medicamentos classificados em uso licenciado e indicado, e uso não licenciado e não indicado de acordo com a classificação de uso das agências de fiscalização ANVISA e FDA.
- Identificar quantitativamente os pacientes que utilizaram medicamentos classificados em uso licenciado e indicado, e uso não licenciado e não indicado, de acordo com a classificação de uso das agências de fiscalização ANVISA e FDA.
- Analisar a distribuição e classificação de uso dos medicamentos de acordo com a ANVISA e FDA por nível ATC.
- Realizar uma análise crítica quanto aos critérios de licença e indicação entre as agências de fiscalização sanitária brasileira e norte americana.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Local de Estudo

O estudo foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), o qual se localiza no município de Ribeirão Preto – SP. O complexo dispõe de quatro unidades, sendo duas situadas no Campus Universitário (Hospital das Clínicas - Campus e o Hemocentro), e duas situadas na área central da cidade, onde funcionam a Unidade de Emergência (UE) e o Hospital Estadual de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP).

O hospital é composto por 851 leitos, sendo 717 gerais, 23 particulares, 36 Hospital-Dia e 75 unidades de tratamento intensivo. Além disso, há 82 leitos de observação, 333 consultórios e salas de atendimentos, 35 salas cirúrgicas, duas salas de parto e uma de pré-parto. Em adição, oferece apoio profissional, financeiro, logístico e administrativo a um conjunto de unidades: Hospital-Dia de Psiquiatria, Centro Médico Social e Comunitário da Vila Lobato, Centro de Saúde Escola "Joel Domingos Machado" e Centro Médico Social Comunitário Pedreira de Freitas em Cássia dos Coqueiros (SP) (HCFMRP-USP).

Diante de suas características de hospital de referência para procedimentos complexos, o HCFMRP-USP atende pacientes de outros municípios, estados e países. A equipe compreende mais de 7000 profissionais, entre médicos, professores da Universidade de São Paulo, residentes, enfermeiros, farmacêuticos, assistente social, nutricionistas, fisioterapeutas entre outros. Dessa forma, realiza diariamente cerca de 2500 consultas, 60 cirurgias, 90 internações, 6000 exames laboratoriais, 2000 mil exames especializados, 500 exames radiológicos, e fornece em média 220 transfusões de sangue e 9500 refeições (HCFMRP-USP). Entretanto, para o presente estudo os dados coletados referem-se apenas às unidades: Hospital das Clínicas-Campus, Hospital Estadual de Ribeirão Preto e UE.

Figura 1. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – Unidade Campus Ribeirão Preto.

Diante da elevada demanda de atendimento, e face à necessidade da melhoria na comunicação entre as áreas de Medicina, Enfermagem e Farmácia, o HCFMRP-USP conta com um sistema informatizado de prescrição eletrônica (Figura 2), o qual foi introduzido em janeiro de 1998 (FREIRE et al., 2004).

Prescrição Médica

Arquivo Dietas Medicamentos Nutrição Cuidados Médicos Hemoderivados Visualizar Prescrição Sair

Médico: PRESCRICAO TESTE Enfermaria: CACJ00018 - CTI PEDIATRICO 7 ANDAR

Paciente: 0424171B Nome: Reutilizar Prescrição

Dietas Medicamentos Nutrições Cuidados Hemoderivados Visualizar/Gravar Prescrição

Estoque Fora de estoque Soro de Medicamento

Nome do Medicamento ...	Frequência...	Via Adm.	Posologia	Observação
DICLOFENACO SODICO COMPRIMI	8x8h	ORAL	1/2 COMPRIMIDO	SE DOR
ACIDO ACETILSALICILICO COMPRIM	6x6h	ORAL		SE NECESSÁRIO
NIFEDIPINA CAPSULA 10 MG	8x8h	ORAL		

17/04/2000 11:54:30

Figura 2. Modelo da prescrição eletrônica do HCFMRP-USP.

Dessa forma, todas as informações diárias referentes a cada prescrição medicamentosa realizada no hospital são armazenadas no Centro de Informações e Análises (CIA), constituindo o sistema de prescrição eletrônica do HCFMRP-USP, o qual contém as seguintes informações:

- Número da prescrição medicamentosa;
- Data e horário da prescrição medicamentosa;
- Centro de custo ou local da realização da prescrição medicamentosa. No presente estudo, este local foi considerado como unidade de atendimento;
- Número de registro do paciente individual e intransferível;
- Cor, sexo e idade;
- Medicamentos prescritos;
- Via de administração dos medicamentos;
- Frequência diária de administração;
- Horário de administração;
- Quantidade de medicamento prescrito;
- Causa da internação;
- Observações gerais;
- Outras informações.

3.2 Protocolo experimental

3.2.1 Tipo de estudo

O presente estudo foi classificado como transversal, retrospectivo e observacional.

3.2.2 Aspectos éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP em 08/06/2009, de acordo com o processo HCRP nº3679/2009 (Anexo A).

3.3 Delineamento do estudo

3.3.1 Análise do Banco de dados das prescrições medicamentosas

Para a realização do presente estudo, as informações contidas nas prescrições medicamentosas, tais como número de registro, unidade de atendimento, número de prescrição, sexo e idade do paciente, medicamentos prescritos, frequência diária de administração, dose, via de administração e causa de internação, foram inseridas em uma planilha do Excel pelo CIA do HCFMRP-USP (Figura 3).

Vale destacar que as prescrições medicamentosas no HCFMRP-USP são realizadas diariamente. Dessa forma, no banco de dados, cada linha corresponde a uma frequência de administração do medicamento presente na prescrição do paciente, por exemplo: na Figura 3, a prescrição número 1154314 (coluna A), destinada ao paciente com o número de registro 0412296C (coluna D), realizada no dia 08/10/2008 as 11:51 h (coluna B), corresponde ao medicamento ibuprofeno com frequência de administração de três vezes aos dia (coluna G e I, respectivamente). Note que foram necessárias três linhas para o registro desta prescrição, sendo que os dados das colunas adjacentes foram repetidos concomitantemente.

Para análise real dos dados em relação ao número de pacientes, número de prescrições, centro de custo, idade, medicamentos entre outros, foi utilizada a função SE do Excel, a qual permitiu a exclusão dos dados repetidos.

Função SE:

=SE(TESTE_LÓGICO;[VALOR_SE_VERDADEIRO];[VALOR_FALSO])

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	N° PRESCRIÇÃO	DATA E HORA	CENTRO_CUSTO	REGISTRO	SEXO	IDADE	MEDICAMENTO	VIA_ADMINISTRACAO	FREQUEN	DOSE	CAUSA DE INTERNAÇÃO
2	1155887	09/10/2008 16:58	CACP01014 - ENFERM	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 CEFZOLINA INJETÁVEL	ENDOVENOSA	01 x DIA	0,8 g	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
3	1156363	10/10/2008 08:34	CACN0001X - CENTRC	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 CITRATO DE SUFENTANIL	ENDOVENOSA	01 x DIA	50 MCG	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
4	1154314	08/10/2008 11:51	CACO00040 - ATEND.	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		03 x DIA	2,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
5	1154314	08/10/2008 11:51	CACO00040 - ATEND.	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		03 x DIA	12 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
6	1154314	08/10/2008 11:51	CACO00040 - ATEND.	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		03 x DIA	2,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
7	1154892	09/10/2008 06:14	CACO00040 - ATEND.	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		02 x DIA	2,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
8	1154892	09/10/2008 06:14	CACO00040 - ATEND.	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		02 x DIA	12 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
9	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		08 x 08 H	12,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
10	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		08 x 08 H	12,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
11	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		08 x 08 H	12,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
12	1157970	11/10/2008 12:00	CACP01014 - ENFERM	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		08 x 08 H	12,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
13	1157970	11/10/2008 12:00	CACP01014 - ENFERM	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		08 x 08 H	12,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
14	1157970	11/10/2008 12:00	CACP01014 - ENFERM	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 IBUPROFENO SUSPENSÃO ORAL		08 x 08 H	12,5 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
15	1156363	10/10/2008 08:34	CACN0001X - CENTRC	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 ISOFLURANO AEROSOL INALATORIA		01 x DIA	100 mL	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
16	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 DIPIRONA SÓDICA INJET/ENDOVENOSA		06 x 06 H	0,5 g	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
17	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 DIPIRONA SÓDICA INJET/ENDOVENOSA		06 x 06 H	0,5 g	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
18	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 DIPIRONA SÓDICA INJET/ENDOVENOSA		06 x 06 H	0,5 g	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI
19	1156728	10/10/2008 10:52	CACN03010 - CENTRO	0412296C	MASCULIN	011 anos	1 DIPIRONA SÓDICA INJET/ENDOVENOSA		06 x 06 H	0,5 g	S825 - FRATURA DO MALEOLO MEDIAI

Figura 3. Demonstração da planilha do Excel fornecida pelo CIA do HCFMRP-USP com os dados pertencentes ao banco de dados do hospital

3.3.2 População do estudo

Para realização do presente estudo todos os pacientes menores de 12 anos internados no HCFMRP-USP no período compreendido entre 01/08/2008 a 31/07/2009 foram selecionados através do banco de dados do hospital. Em adição, foram incluídos na análise apenas os indivíduos que tiveram a prescrição de pelo menos um medicamento durante o período de hospitalização. Vale destacar que os produtos farmacêuticos que não especificavam a composição farmacêutica foram excluídos (ex. fórmula para mucosite).

3.3.2.1 Dados gerais da população do estudo

3.3.2.1.1 Identificação dos pacientes do estudo

No HCFMRP-USP cada paciente hospitalizado possui um número de identificação único e intransferível denominado número de registro. Dessa forma, no presente estudo, as crianças foram identificadas através deste número que pode ser

visualizado na coluna D da Figura 3. Vale ressaltar que a utilização da função SE possibilitou a exclusão dos números de registros repetidos.

3.3.2.1.2 Classificação dos pacientes de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento

Durante o desenvolvimento humano as crianças apresentam alterações fisiológicas importantes que influenciam diretamente no tratamento farmacológico. Dessa forma, acordos internacionais adotados pela *International Conference Harmonization* (EMEA, 2004) e OMS (2007) (WHO, 2007) classificou a população pediátrica em subgrupos de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento, em: recém-nascido **pré-termo** (gestação < 37 semanas), recém-nascido **a-termo** (0-28 dias), **lactente** (29 dias < 2 anos), **criança** (2 anos < 12 anos).

Como pode ser observado na Figura 3, coluna F, os dados relacionados à idade dos pacientes encontravam-se dispostos em dia, mês e ano. Dessa forma, no presente estudo os pacientes foram classificados em subgrupos de acordo com os parâmetros fisiológicos do desenvolvimento mencionados acima. Além disso, com o intuito de analisar a prescrição medicamentosa de acordo com a idade do paciente no momento da prescrição, alguns indivíduos foram classificados em mais de um subgrupo, visto que o período de internação dos mesmos compreenderam momentos de transição etária. Sendo assim, a soma dos pacientes por subgrupo foi superior ao número total de pacientes identificados no estudo.

Além disso, para melhor análise qualitativa e quantitativa dos medicamentos prescritos nos pacientes do subgrupo a-termo, foi realizada uma divisão dos indivíduos em relação às causas de internação. Dessa forma, todos os pacientes do subgrupo a-termo nascido no hospital (ATNH) foram separados dos a-terms não nascidos no hospital (ATNNH). A divisão dos pacientes do presente estudo de acordo com os subgrupos foi realizada como especificado no Figura 4.

Figura 4. Fluxograma da divisão dos pacientes do estudo em subgrupos de acordo com a classificação fisiológica do desenvolvimento.

3.3.2.1.3 Classificação dos pacientes em relação ao sexo

Para análise de classificação dos indivíduos em relação ao sexo feminino e masculino, o número de registro das crianças foi ordenado por ordem crescente seguido do sexo. Através da função SE do Excel foi possível excluir o número de registros repetidos na coluna D, e em seguida os dados foram transferidos para tabela dinâmica, sendo possível determinar a quantidade exata de pacientes por sexo.

3.3.2.1.4 Período de internação da população do estudo

Para o cálculo do período de internação de cada indivíduos foi utilizado a idade do paciente do último dia de internação subtraída da idade do primeiro dia de internação. Vale destacar que todas as informações referentes a idade dos pacientes foram convertidas em dias para realizar o cálculo.

Como pode ser observado na Figura 4, o paciente de registro número 0799980A foi hospitalizado com a idade de um ano dez meses e seis dias e recebeu

alta com um ano onze meses e dez dias. Para estabelecer a data inicial de internação do paciente em dias, as variáveis da idade, ano e mês foram transformadas em dias, multiplicando a quantidade de ano por 365 e a quantidade de meses por 30. Dessa forma, a soma total da idade da criança em dias no primeiro dia de internação foi calculada na coluna G (1 ano x 365 + 10 meses x 30 dias + 6 dias = 671 dias). O mesmo foi realizado com a idade do último dia de internação na coluna H. Para o cálculo do período de internação do paciente a idade em dias do último dia de internação foi subtraída do primeiro.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
	REGISTRO	IDADE	ANO	MÊS	DIA	IDADE DIAS	IDADE INICIAL	IDADE FINAL	PRIMEIRO DIA INTERNAÇÃO	ÚLTIMO DIA INTERNAÇÃO	FINAL-INICIAL
2	0799980A	01ANO10MÊS06DIA	1	10	6	671	671	0	671	702	31
3	0799980A	01ANO11MÊS06DIA	1	11	6	701	0	0			
4	0799980A	01ANO11MÊS06DIA	1	11	6	701	0	0			
5	0799980A	01ANO11MÊS06DIA	1	11	6	701	0	0			
6	0799980A	01ANO11MÊS06DIA	1	11	6	701	0	0			
7	0799980A	01ANO11MÊS07DIA	1	11	7	702	0	0			
8	0799980A	01ANO11MÊS07DIA	1	11	7	702	0	702			

Figura 5. Determinação do número de dias de internação hospitalar por paciente de acordo com a idade em dias.

3.3.2.2 Causas de internação hospitalar e unidade de atendimento

No banco de dados do HCFMRP-USP as causas de internação hospitalar dos pacientes foram registradas de acordo com a Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). Dessa forma, no presente estudo a identificação da causa de internação dos pacientes foi realizada através do código CID-10 seguido do nome por extenso da doença ou problema relacionado à saúde (Figura 3, Coluna L).

Em relação às unidades de atendimento, estas foram identificadas como centro de custo (Figura 3 – coluna C) através do código interno do hospital seguido

do nome da unidade. Para contabilizar o número real de unidades de atendimento, a função SE também foi utilizada.

3.3.2.3 Análise dos medicamentos prescritos à população

3.3.2.3.1 Padronização dos medicamentos prescritos à população do estudo

No presente estudo, os medicamentos analisados são referentes às prescrições médicas diárias realizadas durante o período de internação. No banco de dados os mesmos encontravam-se dispostos tanto por nome comercial quanto por nome do princípio ativo. Dessa forma, para a análise, os medicamentos foram classificados em apresentações farmacêuticas (Afar) que compreende: o nome do princípio ativo mais a forma farmacêutica.

A padronização dos medicamentos em Afar foi necessária, uma vez que, um princípio ativo pode apresentar diferentes formas farmacêuticas, sendo que cada uma delas são independentes em relação às indicações de uso aprovadas pelo fabricante e agências de fiscalização. Como exemplo, pode-se citar o cetoconazol, disponível nas formas farmacêuticas creme, xampu e comprimido. De acordo com a ANVISA, não há restrição de uso para o cetoconazol creme na população pediátrica, enquanto que a eficácia e segurança do cetoconazol xampu não foram estabelecidas em crianças, e em relação à forma farmacêutica comprimido, esta não deve ser administradas em pacientes com peso inferior a 15Kg.

Dessa forma, após a padronização dos medicamentos em Afar, as mesmas foram classificadas de acordo com o primeiro nível do sistema ATC da OMS disponível no endereço eletrônico http://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (WHO, 2011).

3.3.2.3.2 Número de prescrição do pacientes hospitalizados

Em relação à prescrição eletrônica do HCFMRP-USP, esta ocorre diariamente e recebe um número de identificação único, o qual não mais se repetirá no processo

de prescrição. Na coluna A da Figura 3 encontram-se os dados referentes ao número de prescrição dos pacientes e na coluna B o dia e a hora em que foram realizadas. Vale ressaltar que a prescrição medicamentosa contém todas as Afar e posologia que serão administrados ao paciente durante o dia em que foi prescrita.

3.3.3 Análise das apresentações farmacêuticas utilizadas pela população do estudo

3.3.3.1 Classificação das apresentações farmacêuticas em relação ao uso de acordo com a ANVISA e FDA

No presente estudo as Afar foram classificadas em uso não licenciado – registro, uso licenciado - registro, uso não indicado, uso indicado, uso indicado/uso não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado (Figura 6) de acordo com as agências de fiscalização ANVISA e FDA. Para a classificação foi denominado:

Uso não licenciado – registro: Afar não registrada pela agência de fiscalização sanitária.

Uso licenciado – registro: Afar registrada na agência de fiscalização sanitária.

Em relação a ANVISA, a classificação em uso licenciado – registro e não licenciado – registro das Afar foi realizada através do site desta agência localizada na página consulta de produtos: medicamentos disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp (ANVISA, 2011a). Para localizar o status de aprovação das Afar, foi digitado na página do site o nome do princípio ativo. Quando a Afar não era aprovada pela agência de fiscalização, a seguinte informação “produto não encontrado” aparecia na tela de pesquisa.

Quanto à FDA, a análise sobre a classificação em uso licenciado – registro e não licenciado – registro das Afar foi realizada através do site da FDA localizado na página Drugs@FDA – FDA Approved Drugs Products disponível em:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (US-FDA, 2011). Nesta página, foi possível realizar a consulta das Afar aprovadas por esta agência nos Estados Unidos. Para isso, o nome do princípio ativo foi digitado na página do site. Quando a Afar analisada não era aprovada por esta agência, o site fornecia a seguinte informação “sua busca não encontrou nenhum resultado”.

Após verificar a aprovação de todas as Afar de acordo com ambas as agências, aquelas que não apresentavam registro foram classificadas como uso não licenciado – registro, e as registradas como uso licenciado – registro.

Em adição, as Afar de uso licenciado – registro foram classificadas de acordo com as indicações de uso. Para isso, foi avaliado se as prescrições medicamentosas estavam de acordo com os critérios de eficácia e segurança estabelecidas pela indústria e aprovadas pela agência de fiscalização sanitária (ANVISA/FDA). Dessa forma, os termos uso não indicado e uso indicado foram atribuídos às Afar de uso licenciado – registro, sendo:

Uso não indicado: Afar registradas pela agência de fiscalização sanitária (ANVISA/FDA), entretanto, não aprovada para uso conforme a prescrição, ou seja, a Afar foi prescrito em condições de eficácia e segurança não estabelecidas pelo fabricante e não aprovada pela agência de fiscalização sanitária.

Uso indicado: Afar de uso licenciado – registro e prescritas de acordo com os critérios de eficácia e segurança estabelecidas pelo fabricante e aprovada pela agência de fiscalização sanitária (ANVISA/FDA).

Uso indicado/uso não indicado: Afar podem conter restrições de uso em relação a indicação, posologia, faixa etária e/ou via de administração. Dessa forma, a mesma Afar pode ter sido classificada em uso indicado a um determinado paciente e uso não indicado em outro.

Uso não licenciado - dispersão: Algumas Afar sólidas de uso oral classificadas como uso indicado sofreram modificações, tais como dispersão para serem administradas aos pacientes. Dessa forma, estas foram classificadas como uso não licenciado – dispersão.

Uso licenciado/indicado: Afar licenciadas e com indicações de uso na população pediátrica estabelecida pela indústria e aprovada pela agência de fiscalização sanitária.

A classificação em uso indicado e uso não indicado pela ANVISA foi realizada no site desta agência localizada na página *Bulário Eletrônico*, disponível em: <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/> (ANVISA, 2011b). Quando os dados das Afar não se encontravam disponíveis para acesso, optou-se por realizar a busca através das bulas dos medicamentos registrados no Brasil, obtidas no endereço eletrônico dos fabricantes pela internet.

Em relação ao FDA, as mesmas informações foram obtidas na base de dados *Micromedex Healthcare Series* disponível no endereço eletrônico: <http://www-thomsonhc-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian> (MICROMEDEX® 2.0).

Figura 6. Fluxograma da classificação das Afar em uso não licenciado-registro, uso licenciado – registro, uso não indicado, uso indicado, uso indicado/não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado de acordo com a ANVISA e FDA.

3.3.3.2 Classificação das apresentações farmacêuticas de uso não indicado

As Afar de uso não indicado foram classificadas de acordo com: 1 – Idade, 2 – Posologia e 3 – Via de administração.

1 – Idade: a classificação de uso não indicado de acordo com a faixa etária foi realizada através da identificação das seguintes recomendações do fabricante: “eficácia e segurança não estabelecidas em crianças”, “não indicado para uso em crianças”, “uso adulto”, “medicamentos não indicados a determinada faixa etária”, “medicamento contraindicado em crianças”.

➤ Eficácia e segurança não estabelecida em crianças (uso adulto, contra indicado e não indicado em crianças).

Nesta categoria encontram-se as Afar que necessitam de investigação cinética e/ou clínica para quantificar os riscos e benefícios do uso e determinar a eficácia e segurança na população pediátrica. Um exemplo de Afar que necessita de pesquisa clínica é o atenolol comprimido. Ao acessar as informações do fabricante são encontradas as seguintes informações: “uso adulto” e “não há experiência clínica em crianças, por esta razão, não é recomendado o uso de atenolol em crianças” (ANVISA, 2011c).

➤ Faixa etária distinta da indicada pelo fabricante.

Nesta classificação encontram-se as Afar que não apresentam dados que comprovem a eficácia e segurança do medicamento numa determinada faixa etária. Um exemplo é a Afar ibuprofeno solução oral, cuja eficácia e segurança não foram estabelecidas à pacientes com idade inferior seis meses de idade.

Dessa forma, vale destacar que alguns medicamentos de uso licenciado – registro podem ter mais de uma classificação de uso em relação à indicação na população pediátrica. Outro exemplo que pode ser citado, é a Afar atorvastatina cálcica 10 e 20 mg indicada para crianças acima de dez anos de idade. Para indivíduos abaixo dessa faixa etária não existe estudos cinéticos e clínicos para estabelecer a eficácia e segurança. Dessa forma, o uso nestes pacientes é

classificado como não indicado: idade – faixa etária distinta da recomendada pelo fabricante.

2 – Posologia

O uso não indicado de acordo com a posologia refere-se ao uso da Afar com dose/diária inferior ou superior as recomendadas pelo fabricante de acordo com faixa etária da criança.

3 – Via de administração

O uso não indicado de acordo com a via de administração compreende a administração da Afar em via distinta da recomendada pelo fabricante.

3.4 Análise estatística

Para estabelecer o nível de significância quanto ao perfil de utilização das Afar foi realizado análise estatística nos dados relacionados à quantidade de Afar prescritas por pacientes entre os subgrupos, e em relação a quantidade de Afar classificadas em uso licenciado, não licenciado, indicado e não indicado na população total do estudo e entre os subgrupos de acordo com os critérios de aprovação e indicação das agências de fiscalização ANVISA e FDA.

Dessa forma, a descrição e análise estatística dos resultados ocorreram com auxílio do programa SPSS[®] for Windows (SPSS Inc., versão 17.1.0, 2008). Para a comparação das médias de variáveis contínuas entre dois grupos foi utilizado o teste *t* de *Student*, entre três ou mais grupos foi utilizado o teste de análise de variância (*Anova*) e análise de comparação múltipla entre os grupos (*Tukey-Kramer*). O nível de significância foi fixado em $p < 0,05$.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise descritiva do banco de dados do HCFMRP-USP e das crianças hospitalizadas

4.1.1 Estudo da utilização de medicamentos no banco de dados do HCFMRP-USP

Atualmente, os EUM estão sendo realizados para diversos fins, tais como analisar a descrição de padrões de uso de medicamentos, estimativas do número de indivíduos expostos a medicamentos, detecção de doses excessivas, estimativas das necessidades de medicamentos de uma sociedade, além do perfil de utilização de medicamentos em grupos de risco, entre eles, idosos, gestantes e crianças (CROZARA, 2001). Dessa forma, para a realização dos EUM, torna-se fundamental o acesso a banco de dados que possuem informações confiáveis e completas sobre a prescrição dos medicamentos.

No presente estudo através dos dados das prescrições eletrônicas fornecidos pelo CIA do HCFMRP-USP foi possível analisar o perfil epidemiológico da prescrição medicamentosa das crianças hospitalizadas do respectivo hospital. De acordo com Serafim (2005), o cadastro das prescrições médicas neste estabelecimento de saúde é realizado pelo profissional médico, sendo possível sua inclusão no banco de dados tanto pelo nome comercial quanto genérico. Dessa forma, ao digitar o nome do medicamento, o formulário de pesquisa se integra ao subsistema de gestão de materiais e recupera o nome de cadastro do produto.

De acordo com o Ministério da Saúde, no Sistema Único de Saúde, as prescrições médicas e odontológicas de medicamentos devem adotar obrigatoriamente a Denominação Comum Brasileira, ou na sua ausência, a Denominação Comum Internacional (BRASIL, 1999). Entretanto, ao analisar o banco de dados foi possível observar ausência na padronização do cadastro dos produtos, uma vez que durante a análise um único produto foi encontrado com nome comercial e nome genérico. Em virtude disso, foi necessária a padronização de todos os medicamentos em Afar.

Outro problema encontrado no banco de dados esteve relacionado à falta de informações relacionadas à causa de internação de aproximadamente 30,0% da

população do estudo. Este fato impossibilitou uma análise mais precisa referente ao perfil epidemiológico de morbidade das crianças hospitalizadas no presente hospital.

4.1.2 População do estudo

Os estudos de medicamentos na população pediátrica apresentam como dificuldade a complexidade de estratificação e realocação das crianças dentro dos subgrupos pré-termo, a-termo, lactente, criança e adolescente durante o período a analisado (SALAZAR, 2003; BRASSICA, 2008). No presente estudo, com o intuito de estabelecer o perfil de utilização dos medicamentos no momento da prescrição, os pacientes foram divididos em subgrupos de acordo com a classificação fisiológica etária estabelecida pela EMEA e OMS (EMEA, 2004; WHO, 2007). Dessa forma, alguns pacientes, dependendo da quantidade de dias que permaneceram hospitalizados, foram alocados em mais de um subgrupo, obedecendo à classificação etária da OMS. Sendo assim, a soma no número de pacientes entre os subgrupos (n=6948) foi superior ao número total de crianças hospitalizadas (n=6566).

Em relação à frequência de hospitalização de acordo com a faixa etária, o número de pacientes do subgrupo criança (n=3348), que situa-se entre dois e doze anos (≥ 2 a ≤ 12 anos), aproxima-se da somatória do número de indivíduos presentes nos subgrupos pré-termo, ATNH, ATNNH e lactente (n=3600), que situa-se entre o nascimento e dois anos (0 a < 2 anos) (Tabela 2).

Ferrer, Sucupira e Grisi (2010), relataram que a elevada frequência de internação em crianças durante os primeiros anos de vida está relacionada ao reduzido desenvolvimento do sistema imunológico, tornando-as vulneráveis à doenças. Lindell-Osuagwu et al. (2009), num estudo realizado em três enfermarias na Finlândia, encontraram frequência de 53,0% de crianças hospitalizadas com idade inferior a dois anos.

Vale destacar que houve predominância de pacientes do sexo masculino em todos os subgrupos, e ao todo, estes pacientes representaram 56,7% da população analisada. De acordo com a literatura, o sexo masculino é considerado fator de risco

associado às internações hospitalares na população pediátrica (CAETANO, 2002; CASTRO; TRAVESSOS; CARVALHO, 2002). Um estudo demonstrou que a frequência de internação pediátrica neste sexo na cidade de São Paulo e no Brasil foi de 56,0% e 57,0%, respectivamente (FERRER; SUCUPIRA; GRISI, 2009). Outros pesquisadores, como Phan et al. (2010) e Khmour et al. (2011), também evidenciaram o predomínio 53,4% e 61,0%, respectivamente. Entretanto, Santos et al. (2008), encontraram maior frequência de hospitalizações em pacientes do sexo feminino (56,2%).

Tabela 2. Descrição do número, sexo, faixa etária e tempo de internação dos pacientes pediátricos hospitalizados no HCFMRP-USP no período do estudo.

	Pré-termo	A-termo		Lactente	Criança	Total
		ATNH	ATNNH			
Paciente (n)	12	2083	260	1245	3348	6948
Sexo (n)						
Feminino	4	997	106	557	1346	3010
Masculino	8	1086	154	688	2002	3938
Idade						
Média (DP)	1,0 (1,0)	1,0 (1,1)	7,0 (8,2)	10 (7,1)	7,1 (2,6)	3,1 (3,5)
Período	Dias	Dias	Dias	Meses	Anos	Anos
Dias de hospitalização						
Média (DP)	16,2 (11,1)	4,6 (6,6)	10,8 (9,8)	30,0 (60,8)	22,8 (60,8)	17,5 (29,8)
ATNH- A-termo nascido no hospital; ATNNH- A-termo não nascido no hospital.						

Em relação aos dias de hospitalização dos pacientes a média foi de 17,5 dias (Tabela 2). Entretanto, pode-se observar a variação em relação aos subgrupos, sendo os pacientes ATNH com menor período de internação e os lactentes com o maior. O período de internação em crianças encontrado por SANTOS et al. (2008), num estudo prospectivo realizado num hospital público em Fortaleza-Ceará correspondeu a 14,7 dias. Outro estudo realizado na mesma localidade demonstrou média de permanência de internação de 13,9 dias (COSTA; REY; COELHO, 2009). Em paralelo, Ferrer, Sucupira e Grisi (2010), encontraram valores 7,3 e 6,0 dias na cidade de São Paulo e no Brasil, respectivamente.

Uma revisão sistemática realizada por Santos et al. (2011), a qual compreendeu análise de 15 artigos realizados em oito países distintos, demonstrou que a média de hospitalização por paciente foi de 7,3 dias. Dessa forma, o período de internação dos pacientes do presente estudo foi maior do que os encontrados em estudos similares. Este resultado pode estar relacionado ao estado de saúde do paciente internado, assim como a qualidade de serviço prestado pela unidade de saúde, uma vez que o HCFMRP-USP é um hospital de referência para doenças mais complexas em atendimento, tais como Aids, meningite, pneumonia, câncer entre outras, as quais requerem um período de internação mais prolongado.

Além disso, de acordo com Santos et al. (2011), o elevado período de hospitalização pode estar diretamente relacionado às características do hospital (terciário e/ou referência), à população atendida (classe média baixa), assim como medidas administrativas voltadas para a maior efetividade dos serviços.

4.1.3 Causa de internação da população do estudo e unidade de atendimento hospitalar

4.1.3.1 Causas de internação

O perfil de morbidade das crianças é considerado um dos parâmetros que estabelecem as necessidades de saúde da população pediátrica, sendo as causas de hospitalização indicadores indispensáveis à assistência a saúde (SILVA et al., 1999).

Vários fatores estão associados ao risco de internação hospitalar, entre eles, o sexo masculino, baixa renda familiar, local de residência, exposição ao fumo, frio e umidade, desnutrição, idade precoce de desmame, idade da mãe e reduzida escolaridade materna (CAETANO et al., 2002). Geralmente, a causa de internação hospitalar mais frequente em crianças, principalmente nos países em desenvolvimento, estão relacionadas a doenças do trato respiratório destacando-se as infecções respiratórias agudas (BENICIO et al., 2000).

No presente estudo, foram identificadas 1120 causas distintas de internação hospitalar, sendo que 30,0% dos pacientes foram hospitalizados devido ao

nascimento no hospital, 1,3% doenças dos brônquios, 1,2% pneumonia, 1,1% epilepsia (Tabela 3). Atualmente, o setor de maternidade do HCFMRP-SP é referência por ter como foco o acompanhamento gestacional de alto risco, tais como malformação do feto, mãe com diabetes, hipertensão, doenças infecciosas, entre outras. Dessa forma, realiza em média 180 partos por mês (HCFMRP-USP). No presente estudo a média de nascimentos no hospital correspondeu a 173 nascimentos ao mês.

Um estudo realizado num hospital público no Brasil demonstrou que a pneumonia (24,2%) foi a principal causa de hospitalização, seguida de síndrome nefrótica (6,7%), má formação congênita do sistema digestivo (5,6%), asma (4,5%), falência renal crônica (4,5%) e epilepsia (3,7%) (SANTOS et al., 2008). No estudo de Ferrer, Sucupira e Grisi (2010), as principais causas de internação foram problemas respiratórios (15,5%), procedimentos cirúrgicos (4,3%), diarreia aguda (1,9%), má formação do sistema circulatório (0,9%), infecções de pele (1,2%) e doenças do sistema nervoso (1,1%).

De acordo com Khmour et al. (2011), as principais causas de hospitalização em crianças estiveram relacionadas a doenças do trato respiratório (44,0%), seguida de doenças e infecções parasitárias (20,0%) e doença do aparelho digestivo (16,0%). Phan et al. (2010) mostraram também maior frequência nas doenças do trato respiratório (16,6%), seguida de lesões no sistema músculo esquelético (11,5%) e sintomas gastrointestinais não específicos como diarreia ou vômito (7,8%).

As diferenças em relação às causas de hospitalização entre o presente estudo e os resultados encontrados na literatura podem estar relacionadas à complexidade de atendimento dos hospitais em questão. Em adição, os estudos analisados na literatura não relatam as causas de internação hospitalar em crianças devido ao nascimento no hospital. Vale ressaltar que no HCFMRP-USP este dado é importante, uma vez que neste hospital dá-se preferência ao acompanhamento gestacional de alto risco. Outro fator que pode interferir na análise de morbidade durante o período analisado é a subnotificação da causa de internação hospitalar no banco de dados do HCFMRP-USP. Como pode ser observado na Tabela 3, não foram registrados informações sobre o motivo de hospitalização em aproximadamente 30,0% da população do estudo.

Tabela 3. Principais causas de internação da população total do estudo.

Principais causas de internação	Paciente (%)
Z380 - Criança única, nascida em hospital	1945 (28,0)
Z383 - Gêmeos (duplos), nascidos em hospital	138 (2,0)
J980 - Outras doenças dos brônquios não classificada	89 (1,3)
J159 - Pneumonia bacteriana não especificada	81 (1,2)
G401- Epilepsia e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização (focal) (parcial) com crises parciais simples	74 (1,1)
J219 - Bronquite aguda não especificada	71 (1,1)
R069 - Causas desconhecidas e não especificada de morbilidade	57 (0,9)
K219 - Doença de refluxo gastresofágico sem esofagite	52 (0,8)
J189 - Pneumonia não especificada	51 (0,7)
R509 - Febre não especificada	51 (0,7)
Sem Causa de internação	2052 (29,5)

Em relação às causas de internação hospitalar por subgrupos, vale ressaltar que os pacientes do subgrupo pré-termo apresentaram uma única causa de internação, uma vez que os mesmos foram identificados na planilha através da causa de hospitalização P073 – “outros recém-nascido de pré-termo”.

Tabela 4. Distribuição do número de pacientes do subgrupo a-termo e subdivisões em a-termo nascido no hospital e a-termo não nascido no hospital de acordo com as dez principais causas de internação.

ATNH (n=2083)		ATNNH (n=260)	
Causas de internação	Paciente (%)	Causas de internação	Paciente (%)
Z380 - Criança única, nascida em hospital	1939 (93,1)	P229 - Desconforto respiratório não especificado do recém-nascido	10 (3,8)
Z383 - Gêmeos (duplos), nascidos em hospital	137 (6,6)	J219 - Bronquiolite aguda não especificada	8 (3,1)
Z386 - Outros nascimentos múltiplos, em hospital	5 (0,2)	P599 - Icterícia neonatal não especificada	8 (3,1)
Z370 - Nascimento único, nativo	1 (0,0)	P704 - Outras hipoglicemias neonatais	7 (2,7)
Z379 - Nascimento não especificado	1 (0,0)	P071 - Outros recém-nascidos de peso baixo	5 (1,9)
		P228 - Outros desconfortos respiratórios do recém-nascido	5 (1,9)
		P90 - Convulsões do recém-nascido	5 (1,9)
		Q251 - Coartação da aorta	5 (1,9)
		P221 - Taquipnéia transitória do recém-nascido	4 (1,5)
		P239 - Pneumonia congênita não especificada	4 (1,5)
		Sem causa de internação	69 (26,5)
ATNH=A-termo nascido no hospital; ATNNH= A-termo não nascido no hospital			

Tabela 5. Distribuição do número de pacientes do subgrupo lactente e criança de acordo com as dez principais causas de internação.

Lactente (n=1245)		Criança (n=3348)	
Causas de internação	Paciente (%)	Causas de internação	Paciente (%)
(Z380) Criança única, nascida em hospital	88 (7,1)	(G401) Epilepsias e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização	69 (2,1)
(J219) Bronquite aguda não especificada	66 (5,3)	(G409) Epilepsia não especificada	38 (1,1)
(J980) Outras doenças dos brônquios não classificadas em outra parte	58 (4,6)	(K219) Doença de refluxo gastresofágico sem esofagite	38 (1,1)
(J159) Pneumonia bacteriana não especificada	47 (3,8)	(R069) Causas desconhecidas e não especificada de morbididade	34 (1,0)
(J189) Pneumonia não especificada	29 (2,3)	(J159) Pneumonia bacteriana não especificada	33 (1,0)
(J210) Bronquite aguda devida a vírus sincicial respiratório	27 (2,2)	(K351) Apendicite aguda com abscesso peritonal	32 (0,9)
(R509) Febre não especificada	26 (2,1)	(J980) Outras doenças dos brônquios não classificadas em outra parte	31 (0,9)
(A009) Diarréia e gastroenterite de origem infecciosa presumível	23 (1,8)	(R568) Outras convulsões e as não especificadas	28 (0,8)
(A379) Coqueluche não especificada	21 (1,7)	(S424) Fratura da extremidade inferior do úmero	28 (0,8)
(R069) Causas desconhecidas e não especificada de morbididade	20 (1,6)	(T632) Efeito tóxico do veneno de escorpião	28 (0,8)
Sem causa de internação	397 (31,9)	Sem causa de internação	1586 (47,4)

4.1.3.2 Unidades de internação da população do estudo

Para atender a demanda de assistência à saúde a criança neste hospital, ao todo, 79 unidades de atendimento foram identificadas. O centro obstétrico representou a unidade hospitalar com maior número de atendimento aos pacientes pediátricos (Tabela 6). Vale ressaltar que as principais causas de internação na população total foram: “Z380 - Criança única, nascida em hospital” e “Z383 – Gêmeos duplos nascidos em hospital”.

Tabela 6. Distribuição dos atendimentos da população pediátrica nas dez principais unidades de internação do HCFMRP-USP.

População total	
Número de unidades de atendimento	79
Número total de atendimento das unidades	12193
Número de unidade por paciente	1,8
Unidades de atendimento	Atendimentos (%)
Centro obstétrico – campus	1819 (14,9)
Seção de enfermagem 8 – ginecologia e obstetrícia	1733 (14,2)
Atendimento pediátrico – unidade de emergência	1488 (12,2)
Hospital Estadual – centro cirúrgico	792 (6,5)
Seção de enfermagem 8c – berçário	726 (6,0)
Enfermaria pediátrica da unidade de emergência	555 (4,6)
Seção de enfermagem 7 – pediatria	523 (4,3)
Seção de enfermagem 7c – berçário	374 (3,1)
Centro cirúrgico da unidade de emergência	352 (2,9)
Atendimento Adulto/estabilização/trauma – unidade de emergência	268 (2,2)

No subgrupo pré-termo, três unidades foram identificadas, entre elas: unidade de terapia intensiva, seção de enfermagem 7c - berçário e na seção de enfermagem 8c – berçário, que corresponderam a 50,0%, 45,0% e 5,0% dos atendimentos, respectivamente.

Tabela 7. Distribuição do número de atendimentos nas dez principais unidades do HCFMRP-USP nos subgrupos a-termo nascido no hospital e a-termo não nascido no hospital.

Subgrupo a-termo nascido no hospital (n=2083)		Subgrupo a-termo não nascido no hospital (n=260)	
Número total de unidades de atendimento	10	Número total de unidades de atendimento	18
Número total de atendimentos das unidades	4418	Número total de atendimentos das unidades	411
Número de unidades por paciente	2,1	Número de unidades por paciente	1,5
Unidades de atendimento	Atendimentos (%)	Unidades de atendimento	Atendimentos (%)
Centro obstétrico campus	1803 (40,8)	Seção de enfermagem 7c – Berçário	119 (29,0)
Seção de enfermagem 8 – ginecologia e obstetrícia	1704 (38,6)	Seção de enfermagem 8c – Berçário	112 (27,3)
Seção de enfermagem 8c – Berçário	568 (12,9)	Atendimento pediátrico – unidade de emergência	43 (10,5)
Seção de enfermagem 7c – Berçário	254 (5,7)	Seção de enfermagem 8 – Ginecologia e obstetrícia	36 (8,8)
Unidade de internação particular e convênios	48 (1,1)	Centro de terapia intensiva pediatria	35 (8,5)
Seção de enfermagem Ginecologia e obstetrícia	21 (0,5)	Centro obstétrico campus	16 (3,9)
Centro de terapia intensiva pediatria	12 (0,3)	Moléstia infecciosa pediátrico – unidade de emergência	12 (2,9)
Seção de enfermagem pediatria	2 (0,1)	Enfermaria pediátrica da unidade de emergência	8 (1,9)
Seção de enfermagem 7° andar – pediatria	2 (0,1)	Unidade de internação particular e convênios	6 (1,5)
Laboratório de ginecologia e obstetrícia	2 (0,1)	Seção de enfermagem 7° andar – pediatria	6 (1,2)

Tabela 8. Distribuição do número de atendimentos nas dez principais unidades do HCFMRP-USP nos subgrupos lactente e criança.

Subgrupo Lactente		Subgrupo Criança	
Número total de unidades de atendimento	53	Número total de unidades de atendimento	67
Número total de atendimentos das unidades	2182	Número total de atendimentos das unidades	5212
Número de unidades por paciente	1,7	Número de unidades por paciente	2,3
Unidades de atendimento	Atendimentos (%)	Unidades de atendimento	Atendimentos (%)
Atendimento pediátrico unidade de emergência	553 (25,3)	Atendimento pediátrico unidade de emergência	902 (17,3)
Enfermaria pediátrica da unidade de emergência	260 (11,9)	Hospital Estadual – Centro cirúrgico	778 (14,9)
Seção de enfermagem 7º andar – pediatria	200 (9,2)	Seção de enfermagem 7º andar – pediatria	330 (6,3)
Seção de enfermagem 8c – berçário	136 (6,2)	Centro cirúrgico da Unidade de emergência	296 (5,7)
Centro de terapia intensiva – pediatria	110 (5,0)	Enfermaria pediátrica da Unidade de emergência	295 (5,7)
Moléstia infecciosa pediátrica – Unidade de emergência	108 (4,9)	Atendimento/adulto/estabilização/trauma – unidade de emergência	242 (4,6)
Enfermagem de cardiologia	88 (4,0)	Centro de recuperação – unidade de emergência	210 (4,0)
Centro de terapia intensivo pediátrico – Unidade de emergência	83 (3,8)	Hospital Estadual – centro de recuperação	205 (3,9)
Seção de enfermagem 9º andar - cirurgia	74 (3,4)	Seção de enfermagem 11 – ortopedia	202 (3,9)
Seção de enfermagem 7c – berçário	72 (3,3)	Seção de enfermagem 09 - cirurgia	187 (3,6)

Como esperado, o centro obstétrico representou a unidade de internação com o maior número de atendimentos no subgrupo a-termo, e a UE foi a mais solicitada nos subgrupos lactente e criança (Tabela 8). De acordo com O'Dwyer et al. (2008), as UE representam uma das principais portas de entrada dos hospitais de nível terciário. Como pode ser observado na Tabela 5, dentre as dez principais causas de internação nestes subgrupos, a maioria foi referente às doenças agudas sazonais como bronquites e pneumonias (n=291 pacientes), fraturas e doenças relacionadas a crises convulsivas, as quais necessitam de atendimento emergencial.

Além disso, a segunda e a quarta principal unidade de internação com 20,3% dos atendimentos no subgrupo criança são o centro cirúrgico do hospital Estadual e o centro cirúrgico da UE (TABELA 8). Dentre as causas de internação mais comum encontram-se as fraturas (6,5%), cirurgias de apendicite (4,1%) e ferimentos (1,6%). Contudo, vale destacar que apenas 34,2% dos pacientes do subgrupo criança que utilizaram o centro cirúrgico apresentaram causa de ingresso hospitalar no banco de dados.

4.1.4 Análise das apresentações farmacêuticas utilizadas pela população do estudo

Durante o estudo, foram identificados 510 princípios ativos distribuídos em 617 Afar, sendo estas classificadas de acordo com o primeiro nível do sistema ATC (Tabela 9). Um estudo multicêntrico realizado na Suécia com uma população de 2947 pacientes identificaram 502 princípios ativos em 948 Afar (KIMLAND et al., 2012).

Os estudos multicêntricos apresentam como vantagem maior diversidade da amostra. Como pode ser observado, o estudo realizado na Suécia possui menor número de indivíduos quando comparado a este, contudo, a coleta em diversos hospitais (n=41), permitiu maior abrangência na diversidade de Afar prescritas.

Tabela 9. Distribuição do número de Princípios ativos, apresentações farmacêuticas, pacientes e prescrição no primeiro nível de classificação do sistema ATC na população total do estudo.

ATC	PA	Afar (%)	Pacientes (%)	Prescrição (%)
J	86	109 (17,6)	3982 (60,0)	26874 (44,0)
N	78	101 (16,3)	3526 (53,1)	24079 (39,4)
A	53	72 (11,6)	2114 (33,4)	21734 (35,6)
B	36	44 (7,1)	3408 (51,3)	14583 (23,9)
S	40	43 (7,0)	2305 (34,7)	5721 (9,4)
R	33	43 (7,0)	1298 (19,5)	13805 (22,6)
D	38	41 (6,6)	582 (8,8)	6305 (10,3)
L	37	40 (6,5)	105 (1,5)	1686 (2,8)
C	34	39 (6,3)	691 (10,4)	12029 (19,7)
M	23	29 (4,7)	1861 (28,0)	7067 (11,6)
H	17	18 (2,9)	1582 (23,8)	10087 (16,5)
P	15	17 (2,7)	344 (5,2)	2128 (3,5)
V	11	11 (1,8)	109 (1,6)	478 (0,8)
G	09	10 (1,6)	134 (2,0)	2261 (3,7)
Total	510	617 (100)	6948 (100)	61010

ATC- Anatomic Therapeutic Chemistry; PA- Princípios ativos; Afar.- Apresentações farmacêuticas; A- Aparelho digestivo e metabolismo, B- Sangue e órgãos hematopoiéticos, C-sistema cardiovascular, D- Dermatológicos, G- Sistema geniturinário e hormônios Trato digestivo e metabolismo, B- Sangue e órgãos hematopoiéticos, C- Sistema cardiovascular, D- Produtos dermatológicos, G- Sistema geniturinário e hormônios sexuais, H- Hormônios de uso sistêmico exceto hormônios sexuais e insulina, J- Anti-infecciosos para uso sistêmico, L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M- Sistema músculo esquelético, N- Sistema nervoso, P- Agentes antiparasitário inseticidas e repelentes, R- Sistema respiratório, S- Órgãos sensoriais, V- Vários

Como pode ser observado na Tabela 9, o grupo dos agentes anti-infecciosos para uso sistêmico apresentou o maior número de princípios ativos, Afar e foram prescritas a um número maior de pacientes quando comparado aos outros grupos de classificação do sistema ATC. Além disso, as Afar dessa classe terapêutica estiveram presentes em quase metade das prescrições realizadas no hospital.

Outros estudos também mostraram elevada frequência de prescrição de anti-infecciosos em crianças hospitalizadas. Santos et al. (2008), evidenciaram que 68,8% dos pacientes receberam pelo menos uma Afar de agente anti-infeccioso para uso sistêmico. Embora a porcentagem encontrada por Ferreira et al. (2012), seja de apenas 20,3% e de Sturkenboom et al. (2008), de 48,8% em crianças menores de dois anos e 30,0% para maiores desta faixa etária, nestes estudos também houve a predominância da prescrição destas Afar na população pediátrica.

Em geral, a elevada frequência de prescrição de Afar do grupo anti-infecciosos de uso sistêmico pode estar relacionada à elevada incidência de doenças infecciosas em crianças. De acordo Meiners e Mendes (2001), Benício et al. (2000), Santos et al. (2008), Ferrer, Sucupira e Grisi (2010), Kdhour (2011) e Sturkenboom et al. (2008), a principal causa de internação da população pediátrica nos seus respectivos estudos estiveram relacionadas a infecções do sistema respiratório. Embora as infecções respiratórias possam na maioria das vezes serem ocasionadas por vírus, a prescrição de medicamentos antimicrobianos é uma prática comum em crianças, uma vez que existe dificuldade em se estabelecer a etiologia da doença respiratória na prática clínica (PENNIE, 1998).

4.1.4.1 Número de apresentações farmacêuticas por subgrupo

Como pode ser observado na Figura 7, das 617 Afar identificadas 23,3%, 24,9%, 66,3% e 90,4% foram prescritas ao subgrupo ATNH, ATNNH, lactente e criança, respectivamente. De acordo com a EMEA, durante o período de 1995 á 2005, apenas 9,0%, 23,0% e 33,0% das Afar eram licenciados para uso no subgrupo a-termo, lactente e criança, respectivamente (CECI et al., 2006). Outros estudos relatam ainda que, crianças com idade inferior a dois anos apresentam maior índice de prescrição de Afar de uso não licenciado (LINDELL-OSUAGWU et al., 2009; KHDLOUR, et al., 2011).

Dessa forma, o número reduzido de Afar prescritas aos subgrupos recém-nascido e lactente quando comparado ao subgrupo criança no presente estudo, pode estar relacionado à maior ausência de informações nas Afar para estes pacientes, ocasionando maior cautela dos pediatras em relação a prescrição medicamentosa.

Figura 7. Número de apresentações farmacêuticas por subgrupo.

4.1.4.2 Número de apresentações farmacêuticas por paciente

No presente estudo, a média de Afar foi de 6,1 medicamentos por paciente (mediana = 3; Desvio padrão = 7,2; valor mínimo = 1 e máximo = 95). Na literatura é possível encontrar vários estudos que analisaram a prescrição medicamentosa em crianças hospitalizadas apresentando médias de Afar distintas por paciente.

Alguns trabalhos identificaram médias superiores, dentre eles, uma pesquisa realizada num hospital geral na França e outra numa UTI pediátrica no Brasil, com valores de 7,0 e 14,0 medicamentos por paciente, respectivamente (CRAS et al., 2007; FERREIRA et al., 2012). Em adição, Meiners e Mendes (2001) e Lass, Käär et al. (2011), encontraram mediana de 4,0 Afar por paciente enquanto que Santos et al. (2008) 6,0, valores estes também superiores ao encontrado no presente estudo. Entretanto, outros três estudos depararam com médias inferiores na ordem de 3,7, 3,0 e 2,3 (BAJCETIC et al. 2005; PHAN et al., 2010; KDHOUR et al., 2011).

De acordo com Santos et al. (2011), a diferença entre os estudos em relação ao número de medicamentos por paciente pode estar atribuída a faixa etária das crianças, à complexidade das doenças tratadas em cada unidade hospitalar, ao acesso dos medicamentos, com também às características da prática clínica onde os estudos foram realizados. Além disso, o ano de publicações dos trabalhos deve ser levado em consideração, uma vez que, atualmente as informações de uso de

medicamentos na população pediátrica são mais conhecidas e podem interferir quantitativamente na prescrição medicamentosa.

Figura 8. Distribuição do número de crianças hospitalizadas por quantidade de Afar prescrita.

Tabela 10. Relação de apresentações farmacêuticas por paciente nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

	Média	Mediana	Desvio Padrão	Mínimo – Máximo
Pré-termo	3,3	2,0	3,1	1 – 10
A-termo	4,4 ^{a,b,c}	3,0	3,9	1 – 40
ATNH	4,0 ^{a,b,c}	3,0	2,9	1 – 38
ATNNH	7,7	4,5	7,7	1 – 40
Lactente	7,3	4,0	9,7	1 – 71
Criança	6,3 ^{a,b}	4,0	7,0	1 – 95

ATNH – A-termo nascido no hospital; ATNNH – A-termo não nascido no hospital; ^a p<0,05 quando comparado com o subgrupo ATNNH; ^b p<0,05 quando comparado com o subgrupo Lactente; ^c p<0,05 quando comparado ao subgrupo Criança.

Como pode ser observado na Tabela 10, os pacientes dos subgrupos ATNNH e lactente, são os que mais utilizaram Afar. Em adição, o número médio de Afar por paciente foi significativamente maior em crianças menores de dois anos de idade, com exceção dos pacientes pertencentes aos subgrupos pré-termo e ATNH. Santos et al. (2008) encontraram que a prescrição das duas principais classes terapêuticas

do sistema ATC, entre elas os agentes anti-infecciosos para uso sistêmico e os antiasmáticos, reduziram com o aumento da idade. Sturkenboom et al. (2008), num estudo multicêntrico realizado na Itália, Reino Unido e Holanda, mostraram que em todos os três países as crianças menores de dois anos obtiveram maior frequência de prescrição medicamentosa por paciente ao ano.

4.1.4.3 Apresentações farmacêuticas mais utilizadas pela população do estudo

A Afar mais prescrita a população pediátrica foi a fitomenadiona injetável do grupo terapêutico sangue e órgãos hematopoiéticos, seguida pela solução oftálmica de nitrato de prata do grupo órgãos sensoriais (Tabela 11). A fitomenadiona é indicada para profilaxia da doença hemorrágica do recém-nascido (WHO, 2010). Isto explica o elevado índice de prescrição deste medicamento, uma vez que aproximadamente 30,0% da população do estudo tiveram como causa de internação nascimento no hospital (Tabela 3).

Em relação ao nitrato de prata, este produto vem sendo utilizado desde 1880 com o objetivo de evitar a oftalmia neonatal, que ocorre frequentemente nas quatro primeiras semanas de vida do recém-nascido. A infecção ocular geralmente é adquirida durante a passagem do feto pelo canal de parto, e tem como principal complicação a perda da acuidade visual (NETTO; SIMAS, 1999). No Brasil, o uso deste medicamento tornou-se obrigatório por lei apenas no ano de 1982 pelo decreto nº 19.941 de 19 de novembro de 1982 (BELFORT; FERREIRA, 2001).

Dentre as Afar mais prescritas classificadas no grupo ATC agentes infecciosos para uso sistêmico encontram-se a vacina hepatite B injetável e a cefazolina injetável (Tabela 11). A OMS recomenda a vacina hepatite B como parte do programa nacional de imunização infantil (WHO, 2010). Dessa forma, das 2076 crianças que apresentaram causa de internação nascimento no hospital (criança única e gêmeos duplos nascido no hospital), apenas 90,7% receberam a vacina hepatite B, sendo desconhecido o motivo de não abrangência de 100,0% da imunização.

Em relação à cefazolina injetável, a elevada frequência de uso desta Afar está possivelmente relacionada à diversidade de indicações da mesma, que inclui endocardite bacteriana, infecção nas articulações, infecção da pele e dos tecidos moles, infecção nos ossos, prevenção de infecção durante cirurgia, infecção urinária, infecção nos pulmões e infecção no sangue, e ao conhecimento de dados sobre eficácia e segurança na população pediátrica, conforme as especificações de uso do medicamento kefazol^R (ANVISA, 2012c).

Dentre as Afar mais prescritas encontram-se também a dipirona sódica injetável. Os fármacos com ação analgésica, antitérmica e anti-inflamatória geralmente são muito utilizados em crianças hospitalizadas, uma vez que frequentemente estas são acometidas por infecções principalmente as relacionadas ao trato respiratório que são acompanhadas por febre (BRICKS, 1998). Em adição, como pode ser observado nas Tabelas 4 e 5 deste estudo, dentre as principais causas de internação encontram-se as doenças do trato respiratório. Em adição, o amplo emprego desta Afar em crianças pode estar relacionado ao fato da inexistência de outros analgésicos na forma injetável, considerados necessários tais como o paracetamol (COSTA; REY; COELHO, 2009).

Além disso, ainda na Tabela 11 pode-se observar o amplo uso de Afar para promover a sedação, dentre elas o midazolam injetável (benzodiazepínico para sedação de curta duração), o hidrato de cloral xarope (promover sedação prévia) e o propofol injetável (sedativo utilizado na indução e manutenção da anestesia). De acordo com Miyake et al. (1998), as crianças hospitalizadas frequentemente estão sujeitas a realização de procedimentos traumáticos e dolorosos tais como: punções, cateterismos, intubação entre outros. Além disso, como observado na Tabela 6, o centro cirúrgico representa uma das principais unidades de internação da população pediátrica do presente estudo, sendo que os atendimentos realizados neste ambiente estão associados a procedimentos invasivos, podendo, dessa forma, justificar o amplo emprego de Afar com ação sedativa.

Tabela 11. Apresentações farmacêuticas mais prescritas à população do estudo.

Afar	Paciente (%)
Fitomenadiona injetável	2034 (29,3)
Nitrato de prata solução oftálmica	1905 (27,4)
Vacina hepatite B injetável	1883 (27,1)
Dipirona sódica injetável	1374 (19,8)
Citrato de fentanila injetável	1187 (17,1)
Midazolam injetável	1176 (16,9)
Solução fisiológica isotônica injetável	1154 (16,6)
Hidrato de cloral xarope	1037 (14,9)
Cefazolina injetável	968 (13,9)
Cloridrato de ranitidina injetável	959 (13,8)
Propofol injetável	895 (12,9)
Succinato de hidrocortisona injetável	782 (11,3)
Fosfato dissódico de dexametasona injetável	718 (10,3)
Sulfato de salbutamol solução nebulização	689 (9,9)
Brometo de ipratrópio solução inalação	656 (9,4)
Afar- Apresentações farmacêuticas	

Tabela 12. Apresentações farmacêuticas mais prescritas aos pacientes nos subgrupos pré-termo e a-termo.

Pré-termo (n=12)		A-termo (n=2343)	
Afar	Paciente (n)	Afar	Paciente (n)
Ampicilina pó solução injetável	10	Fitomenadiona solução injetável	1944
Sulfato de gentamicina solução injetável	10	Nitrato de prata solução oftálmica	1894
Furosemida solução injetável	3	Vacina hepatite B solução injetável	1860
Gliconato de cálcio solução injetável	3	Ampicilina solução injetável	316
Sulfato ferroso solução oral	3	Sulfato de gentamicina solução injetável	309
Afar- Apresentações farmacêuticas			

Tabela 13. Apresentações farmacêuticas mais prescritas aos pacientes nos subgrupos a-termo nascido no hospital e a-termo não nascido no hospital.

A-termo nascido no hospital (n= 2083)		A-termo não nascido no hospital (n=260)	
Afar	Paciente (n)	Afar	Paciente (n)
Fitomenadiona solução injetável	1898	Ampicilina pó solução injetável	92
Nitrato de prata solução oftálmica	1867	Sulfato de gentamicina solução injetável	85
Vacina hepatite B solução injetável	1846	Citrato de fentanila solução injetável	69
Ampicilina pó solução injetável	235	Bitartarato de adrenalina solução injetável	66
Sulfato de gentamicina solução injetável	235	Cloridrato de vancomicina solução injetável	61
Afar- Apresentações farmacêuticas			

Como mencionado anteriormente, as Afar fitomenadiona injetável, nitrato de prata solução oftálmica e a vacina hepatite B injetável são medicamentos que devem ser administrados aos pacientes logo após o nascimento. Dessa forma, como pode ser observado na Tabela 13, as principais Afar prescritas aos pacientes ATNH e ATNNH são distintas.

Tabela 14. Apresentações farmacêuticas mais prescritas aos pacientes nos subgrupos lactente e criança.

Lactente (n=1245)		Criança (n=3348)	
Afar	Paciente (n)	Afar	Paciente (n)
Hidrato de cloral xarope	411	Dipirona sódica solução injetável	1154
Sulfato de salbutamol solução nebulização	410	Midazolam solução injetável	884
Brometo de ipratropio solução inalação	389	Solução fisiológica isotônica injetável	883
Solução fisiológica isotônica injetável	220	Cetoprofeno solução injetável	874
Cloridrato de ranitidina injetável	213	Citrato de fentanila solução injetável	861
Afar- Apresentações farmacêuticas			

4.1.4.4 Vias de administração das apresentações farmacêuticas

A população pediátrica muitas vezes requer maior prescrição de Afar de uso endovenoso, especialmente em crianças com idade inferior a seis anos, as quais apresentam dificuldade em deglutir aquelas de uso oral (NAHATA, 1999; PETERLINE; CHAUD; PEDREIRA, 2003).

Entretanto, a administração de Afar pela via endovenosa confere maior sofrimento e riscos aos pacientes, pois está relacionada a um processo invasivo que pode ocasionar doenças iatrogênicas, tais como bacteremias e candidemias (MEINERS; MENDES, 2001; CRNICH; MAKI, 2002). Além disso, as Afar injetáveis estão associadas ao aumento nos custos de internação, uma vez que o preço da dose posológica das mesmas geralmente é superior à outras Afar (CASTRO et al., 2002).

Meiners e Mendes (2001), num estudo realizado no Hospital Materno Infantil de Brasília identificaram a via de administração endovenosa como a mais prescrita aos pacientes pediátricos, com frequência de 44,2%. De acordo com Peterline (2003), no ambiente hospitalar esta via apresenta importante relevância clínica para o tratamento de crianças portadoras de doenças agudas e crônicas, uma vez que existem desafios constantes para os profissionais da saúde em relação à adequação posológica da população pediátrica, tais como as diluições.

No presente estudo foram identificadas dezessete vias de administração das Afar, entre elas: auricular, endovenosa, epidural, inalatória, intra-abdominal, inta-articular, intradérmica, intramuscular, intratecal, nasal, ocular, oral, retal, subcutânea, tópica, tópica oral, vaginal, sendo as vias oral e endovenosa as mais frequentes. O número de pacientes submetidos ao procedimento de pelo menos uma Afar de administração endovenosa (50,0%) foi superior a aqueles ao tratamento oral (45,0%). Entretanto, a frequência de doses administradas pela via oral foi maior (oral 35,9% versus endovenosa 27,0%).

4.2 Distribuição das apresentações farmacêuticas e pacientes de acordo com a ANVISA e FDA em relação ao uso licenciado – registro, uso não licenciado - registro, uso indicado, uso não indicado, uso indicado/não indicado e uso licenciado/indicado na população total do estudo e nos subgrupos

4.2.1 Distribuição das apresentações farmacêuticas de acordo com a classificação de uso na população total do estudo

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos critérios da adotada para adultos, ou seja, escolha da farmacoterapia adequada, dose, via de administração e duração apropriada do tratamento, inexistência de contraindicações, reduzida probabilidade de reações adversas, bem como eficácia e segurança estabelecidas. Entretanto, devido à escassez de ensaios clínicos na população pediátrica, as Afar com eficácia e segurança estabelecidas apenas em adultos são muitas vezes empregadas no tratamento farmacológico em crianças (NOVAK; ALLEN, 2007; WHETHEIMER, 2011).

Como mencionado anteriormente, apenas um terço dos medicamentos aprovados pela agência de fiscalização americana apresentam especificações de uso em criança (ROBERTS et al., 2003; FDA 2007). De acordo com Pandolfini e Bonati (2005), entre 11,0% e 80,0% das Afar prescritas na população pediátrica não são licenciadas ou indicadas para o uso. Contudo, nos Estados Unidos a prescrição de medicamentos em pediatria sem eficácia e segurança estabelecidas pela FDA é limitada (ZUPPA et al., 2005; SHAH et al., 2007). No Brasil não existe uma visão geral, e a questão começou a ser discutida recentemente.

Na literatura, a discrepância encontrada referente à classificação das Afar em uso não licenciado e não indicado é elevada. Este fato está relacionado à ausência de uma definição comum para estes termos (NEUBERT et al., 2008), o que dificulta a comparação entre os estudos. Outro aspecto que inviabiliza a análise entre as pesquisas são os diversos métodos utilizados, ou seja, alguns autores analisam os resultados de classificação de uso quanto ao número de pacientes, outros em relação ao número de prescrições, e outros avaliam a quantidade de Afar. Um exemplo dessa situação descrita anteriormente refere-se aos trabalhos de Khmour et

al. (2011) e Lindell-Osuagwu et al. (2009), onde o primeiro encontrou a frequência de pacientes em relação a classificação de uso dos medicamentos, e o segundo em prescrições.

No presente estudo a análise foi considerada em relação à quantidade de Afar e pacientes. Dessa forma, em relação às Afar, 1,1% e 14,9% foram classificadas como uso não licenciado – registro, de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente (Figura 7). Estudos realizados nos Estados Unidos, Suécia, e Brasil encontraram frequência de 1,2%, 8,9%, e 14,0% de Afar classificadas como uso não licenciado, respectivamente (PHAN, et al., 2010; KIMLAND et al., 2012; FERREIRA et al., 2012).

Como pode ser observado, as divergências entre a quantidade de Afar não licenciadas encontradas nos estudos variam muito entre os países, o que evidencia reduzida coerência de informações, além da necessidade de um consenso sobre o tema. Dessa forma, uma Afar pode ter o uso não indicado em um país e não ter em outro, sendo que este fato está relacionado à análise realizada pelos profissionais dos órgãos regulamentadores de cada país, baseando-se nas documentações relacionadas aos estudos clínicos, que são apresentadas pelos fabricantes às agências de fiscalização no momento da solicitação do registro (ANVISA, 2005; COSTA; REY; COELHO, 2009).

Em relação a FDA, desde 1997 esta agência fornece incentivos à indústria farmacêutica tais como patente adicional de seis meses para medicamentos específicos para uso em crianças e para aqueles em que não existe interesse em realizar ensaios na população pediátrica (US-FDA, 1997). Essa medida teve como consequência o aumento na realização de ensaios clínicos em pediatria reduzindo o uso de medicamentos não licenciados e não indicados nos Estados Unidos (BENJAMIM et al., 2006).

No Brasil, a ANVISA não possui uma política de estímulo à pesquisa clínica na população pediátrica. As raras exceções de estudos clínicos nesta população podem ser encontradas na oncologia e no setor de imunizações. Dessa forma, a autorização e o registro de medicamentos em crianças neste país são baseados em

dados e pesquisas clínicas de agências reguladoras internacionais (COSTA; REY; COELHO, 2009).

Em suma, cada órgão de fiscalização tem autonomia em seu país de avaliar os estudos e aprovar ou não determinado medicamento. Dessa forma, pode se observar uma maior permissibilidade da ANVISA na aprovação dos medicamentos em relação à FDA, uma vez que a classificação das Afar em uso licenciado – registro foi superior naquela agência (Figura 9). Entretanto, este resultado não pode ser confirmado, uma vez que não foram analisados todos os medicamentos aprovados por ambas as agências, apenas aqueles padronizados pelo HCFMRP-USP durante o período analisado.

Em relação ao uso não indicado em pediatria, as agências de fiscalização ANVISA e FDA definem Afar de uso não indicado como aquela prescrita fora das indicações de uso mencionadas durante a aprovação do produto (FDA, 2007; ANVISA, 2005). De acordo com Turner et al. (1998), a frequência de medicamentos de uso não indicado é superior quando comparado as de uso não licenciado na população pediátrica.

Embora muitas Afar apresentem recomendações relacionadas ao uso em crianças pelo fabricante tais como “uso não indicado na população pediátrica”, “eficácia e segurança não estabelecidas em criança”, “medicamento contra-indicado para crianças”, entre outras, muitos prescritores desconsideram tais advertências devido a ausência de opções terapêutica para este grupo de pacientes (DUARTE; FONSECA, 2008),

As prescrições de Afar de uso não indicado se tornam justificáveis em pacientes em casos graves com risco de morte, ou que não respondem a uma terapia aprovada, ou em casos onde não há alternativas de tratamento (GRAVILOV et al., 2000; CUZZOLIN; ZACCARON; FANOS, 2003; CARVALHO et al., 2003; DUARTE; FONSECA, 2008; TABARROK, 2009). Além disso, o uso não indicado é defendido no contexto de uma pesquisa clínica na presença de doenças raras sem opções terapêuticas disponíveis (WANNMACHER, 2007).

No presente estudo 36,5% e 37,3% das Afar prescritas foram classificadas em uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente (Figura 9).

Lindell-Osuagwu et al. (2009), Kdhour et al. (2011) e Kimland et al. (2012), encontraram resultados de 34,0%, 35,3% e 36,0%, respectivamente. Entretanto, outros estudos mostraram menor frequência de uso não indicado na ordem de 18,0%, 25,0%, 23,0% e 23,4% (TURNER et al., 1998; DI PAOLO et al., 2006; CRAS et al., 2007; FERREIRA et al., 2012). Vale ressaltar que ainda não existe um consenso sobre a definição dos termos licenciado e indicado entre os países. Dessa forma, a diferença encontrada na literatura pode estar relacionada à definição adotada no país onde foi realizado o estudo.

Figura 9. Número de princípios ativos e apresentações farmacêuticas de acordo com a classificação em uso não licenciado – registro, uso licenciado – registro, uso indicado, uso não indicado, uso indicado/não indicado, uso não licenciado – dispersão, uso licenciado/indicado na população total do estudo nas agências ANVISA e FDA.

4.2.2. Distribuição das apresentações farmacêuticas de acordo com a classificação de uso nos subgrupos

O tratamento medicamentoso em crianças com idade inferior a dois anos é extremamente dificultado pela carência de evidências sobre a eficácia e segurança das Afar nesta população (COSTA; REY; COELHO, 2009). Dessa forma, Dell' Aera et al. (2007), mostraram que 88,0% das Afar prescritas a crianças de pré-termo e a-termo eram licenciadas, porém, apenas 37,5% destas foram prescritas de acordo com as indicações aprovadas para uso. Outro estudo investigativo evidenciou que os lactentes apresentaram maior número de Afar classificadas como uso não licenciado e não indicado (40,9% e 35,0%, respectivamente), quando comparados ao subgrupo criança (22,1% e 33,0%, respectivamente) (MUKATTASH et al., 2011).

Entretanto, no presente estudo embora a quantidade de Afar de uso não licenciado - registro seja superior no subgrupo criança, a proporção de Afar assim classificadas é mais elevada nos subgrupos pré-termo e ATNNH de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente (Tabela 15). Em relação ao uso não indicado tanto a quantidade de Afar e a proporção foi superior no subgrupo criança em ambas as agências (Tabela 16).

Tabela 15. Número de apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – registro e uso licenciado – registro nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

Subgrupos	Afar (n)	Uso não licenciado - registro		Uso licenciado - registro	
		Afar (%)			
		ANVISA	FDA	ANVISA	FDA
Pré-termo	37	01 (2,7)	04 (0,8)	36 (97,3)	33 (89,2)
ATNH	144	01 (0,7)	20 (13,9)	143 (99,3)	124 (86,1)
ATNNH	154	02 (1,3)	23 (14,9)	152 (98,7)	131 (85,1)
Lactente	409	04 (1,0)	55 (13,4)	405 (99,0)	354 (86,6)
Criança	558	07 (1,2)	78 (14,0)	551 (98,8)	480 (86,0)
PT	617	07 (1,1)	92 (14,9)	610 (98,9)	525 (85,1)
Afar: Apresentações farmacêuticas; PT: População total; ATNH: a-termo nascido no hospital; ATNNH: a-termo não nascido no hospital					

Tabela 16. Número de apresentações farmacêuticas de uso não indicado e indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

Subgrupos	Afar (n)	Uso não indicado		Uso indicado	
		Afar (%)			
		ANVISA	FDA	ANVISA	FDA
Pré-termo	37	08 (21,6)	10 (27,0)	26 (70,3)	21 (56,7)
ATNH	144	46 (31,9)	52 (36,1)	101 (70,1)	95 (66,0)
ATNNH	154	53 (34,4)	52 (33,7)	103 (66,9)	94 (61,0)
Lactente	409	137 (33,5)	149 (36,4)	285 (69,7)	254 (62,1)
Criança	558	197 (35,3)	215 (38,5)	373 (66,8)	324 (58,1)
PT	617	225 (36,4)	230 (37,3)	404 (65,5)	350 (56,7)

Afar: Apresentações farmacêuticas; PT: População total; ATNH: a-termo nascido no hospital; ATNNH: a-termo não nascido no hospital

Tabela 17. Número de apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – dispersão e licenciado/indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

Subgrupos	Afar (n)	Uso não licenciado – dispersão		Uso licenciado/indicado	
		Afar (%)			
		ANVISA	FDA	ANVISA	FDA
Pré-termo	37	02 (5,4)	01 (2,7)	24 (64,9)	20 (54,0)
ATNH	144	15 (10,4)	13 (9,0)	86 (59,7)	82 (56,9)
ATNNH	154	11 (7,1)	12 (7,9)	92 (59,7)	82 (53,2)
Lactente	409	34 (8,3)	31 (7,6)	251 (61,4)	223 (54,5)
Criança	558	47 (8,4)	44 (7,9)	326 (58,4)	280 (50,2)
PT	617	51 (8,3)	49 (7,9)	373 (60,4)	322 (52,2)
Afar: Apresentações farmacêuticas; PT: População total; ATNH: a-termo nascido no hospital; ATNNH: a-termo não nascido no hospital					

4.2.3 Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de uso das apresentações farmacêuticas na população total do estudo

A posição não privilegiada das crianças em relação à terapia farmacológica e a necessidade de aprovação de novos medicamentos nesta população vêm sendo muito discutida nas últimas décadas. Porém, a situação das prescrições de medicamentos não licenciados e não indicados nesta população, permanece inadequada (COLLIER, 1999; SHIRKEY, 1999; BURNS, 2003; ROBERTS et al., 2003; NEUBERT et al., 2008).

As questões éticas sobre estudos de medicamentos na população pediátrica têm como objetivo principal não expor crianças ao uso inseguro dos mesmos. Dessa forma, cria-se uma barreira que dificulta o acesso às informações necessárias ao uso racional dos fármacos na pediatria (tJONG et al., 2001). Vale ressaltar que o uso não licenciado e não indicado pode resultar na presença de eventos adversos, tais como tratamento não eficaz resultando em falha da terapia, e/ou casos de toxicidade farmacológica (TURNER et al., 1999; HOREN; MONTASTRUC; LAPEURE-MESTRE, 2002; UFER; KIMLAND; BERGMAN, 2004).

Uma revisão na literatura demonstrou que os trabalhos sobre o uso não licenciado e não indicado dos medicamentos relatam frequência deste tipo de prescrição entre 36,0% a 97,0% dos pacientes internados em enfermarias pediátricas (PANDOLFINI; BONATI, 2005). Outro estudo encontrou frequência de 63,0% a 91,0% dos pacientes em três enfermarias distintas e que 66,0% das crianças receberam medicamentos de uso não indicado, 33,0% uso não licenciado e 23,0% ambos (LINDELL-OSUAGWU et al., 2009). Kdhour et al. (2011), mostraram que 52,4% dos pacientes utilizaram medicamentos de uso não licenciado e não indicado, sendo que 10,1% dos pacientes receberam não licenciado, 49,6% não indicado e 8,2% ambos.

No presente estudo 15,4% e 72,7% da população utilizou pelo menos uma Afar de uso não licenciado de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente (Tabela 18). Como mencionado anteriormente, cada agência de regulamentação de produtos farmacêuticos tem o poder de aprovar ou não o uso de uma determinada Afar em seu país. Dessa forma, a diferença entre o número de pacientes expostos ao uso não licenciado está diretamente relacionada com os critérios de aprovação das agências. Vale ressaltar que 14,9% das Afar foram classificadas como sendo de uso não licenciado pela FDA, enquanto apenas 1,1% pela ANVISA (Figura 7).

Além disso, essa diferença no número de pacientes pode estar relacionada à classificação de uma determinada Afar, por exemplo, a dipirona sódica injetável foi prescrita a aproximadamente 20,0% da população do estudo. Como será demonstrado mais adiante, esta Afar apresenta licença de uso pela ANVISA, porém não é aprovada pela FDA.

No presente estudo 51,0% e 43,3% dos pacientes tiveram a prescrição de pelo menos uma Afar classificada como uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente. Além disso, pode ser constatado que 14,7% e 16,1% dos pacientes não receberam ao menos uma Afar de uso licenciado/indicado, de acordo com as informações de aprovação destas agências (Tabela 15). Na literatura, a frequência de uso de pelo menos um medicamento não indicado em pacientes pediátricos hospitalizados é superior a 60,0% (SHAH et al., 2007; HSIEN et al., 2008; SOUZA et al., 2008; KIMLAND et al., 2012).

A elevada frequência de crianças utilizando Afar não licenciadas e/ou não indicadas no presente estudo demonstra a ausência de medicamentos com licença e indicação apropriada na população pediátrica. De acordo com a literatura, a incidência de reações adversas a medicamentos é mais frequente em crianças tratadas com fármacos não licenciados e não indicados (TURNER et al., 1999; JONVILLE-BÉRA et al., 2005; AAGAARD; HANSEN, 2011).

Tabela 18. Número de pacientes que tiveram a prescrição de pelo menos uma apresentação farmacêutica classificada em uso não licenciado – registro, licenciado, não indicado, indicado, não licenciado – dispersão, licenciado/indicado.

Classificação de uso das Afar	Paciente (%)	
	ANVISA	FDA
Não licenciado – registro	1069 (15,4)	5054 (72,7)
Licenciado – registro	6406 (92,2)	6293 (91,0)
Não indicado	3541 (51,0)	3008 (43,3)
Indicado	5966 (85,9)	5850 (84,2)
Não licenciado – dispersão	652 (9,4)	585 (8,4)
Licenciado/indicado	5930 (85,3)	5828 (83,9)
Afar – Apresentações farmacêuticas		

4.2.4 Distribuição dos pacientes em relação a classificação de uso das apresentações farmacêuticas nos subgrupos

Os recém-nascidos de pré-termo e a-termo estão expostos à prescrição de vários medicamentos, sendo que muitos destes não foram aprovados para uso nestes pacientes (DELL' AERA et al., 2007; TOBIN, 2010; LASS; KÄÄR et al.,

2011). Pandolfini e Bonati (2005) num estudo de revisão encontraram que a proporção de pacientes que utilizaram pelo menos um medicamento não licenciado e não indicado foi maior em enfermarias neonatal (80,0% a 97,0%) quando comparado a outras enfermarias pediátricas (36,0% a 92,0%). Khmour et al. (2011), visualizaram maior susceptibilidade de Afar classificadas como uso não indicado em crianças com idade inferior a um ano. De acordo com Lass, Käär et al. (2011), todos os pacientes pré-termos e 97,0% dos a-termos utilizaram pelo menos um medicamento de uso não licenciado ou não indicado.

Geralmente as crianças de menor idade recebem medicamentos não indicado em maior quantidade quando comparado àquelas de faixa etária maior (SANTOS et al., 2008; MUKATTASH et al., 2011; KDHOUR et al., 2011; PAULA et al., 2011, KIMLAND et al., 2012; FERREIRA et al., 2012). Paula et al. (2010), mostraram que 37,5% de prescrições não indicadas eram destinadas a crianças menores de cinco anos, 31,2% menores de dez anos e 28,1% na faixa etária de onze a quinze anos. Kimland et al. (2012), encontraram resultados de 57,0%, 48,0%, 41,0% nos subgrupos a-termo, lactentes e crianças, respectivamente.

No presente estudo os pacientes dos subgrupos lactente (33,4%) e ATNH (91,0%) estiveram mais expostos ao uso não licenciado de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente (Tabela 19). Em relação ao uso não indicado, os pacientes do subgrupo criança (70,3%) e lactentes (62,1%) estiveram mais susceptíveis a prescrição de Afar de uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente (Tabela 20).

Em adição, em relação aos dados de aprovação da ANVISA, apenas 17,3% dos indivíduos do subgrupo ATNH utilizaram Afar de uso não indicado, enquanto que no subgrupo ATNNH este valor foi de 56,1% (Tabela 20). Este resultado justifica a divisão do subgrupo a-termo no início do estudo, uma vez que o uso não indicado foi três vezes superior nos pacientes hospitalizados devido a uma doença específica quando comparados àqueles cuja causa de internação foi devido ao nascimento no hospital.

Tabela 19. Número de pacientes utilizando ao menos uma apresentação farmacêutica de uso não licenciado – registro e licenciado – registro nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

Subgrupos	Paciente	Uso não licenciado – registro	Uso licenciado - registro		
		Paciente (%)			
		ANVISA	FDA	ANVISA	FDA
Pré-termo	12	01 (8,3)	08 (66,6)	12 (100,0)	12 (100,0)
ATNH	2083	34 (1,6)	1896 (91,0)	2083 (100,0)	2051 (98,5)
ATNNH	260	29 (11,1)	106 (40,8)	222 (85,4)	215 (82,7)
Lactente	1245	416 (33,4)	805 (64,6)	1061 (85,2)	1043 (83,8)
Criança	3348	589 (17,6)	2239 (66,9)	3028 (90,5)	2972 (88,8)

ATNH: a-termo nascido no hospital; ATNNH: a-termo não nascido no hospital.

Tabela 20. Número de pacientes utilizando ao menos uma apresentação farmacêutica de uso não indicado e indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

Subgrupos	Pacientes	Uso não indicado		Uso indicado	
		Paciente (%)			
		ANVISA	FDA	ANVISA	FDA
Pré-termo	12	04 (33,3)	04 (33,3)	12 (100,0)	12 (100,0)
ATNH	2083	361 (17,3)	275 (13,2)	1931 (92,7)	1931 (92,7)
ATNNH	260	146 (56,1)	125 (48,1)	212 (81,5)	206 (79,2)
Lactente	1245	675 (54,2)	773 (62,1)	994 (79,8)	963 (77,3)
Criança	3348	2355 (70,3)	1831 (54,7)	2817 (84,1)	2738 (81,8)

ATNH: a-termo nascido no hospital; ATNNH: a-termo não nascido no hospital.

Tabela 21. Número de pacientes utilizando ao menos uma apresentação farmacêutica de uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado nos subgrupos pré-termo, a-termo nascido no hospital, a-termo não nascido no hospital, lactente e criança.

Subgrupos	Pacientes	Uso não licenciado - dispersão	Uso licenciado/indicado			
		Paciente (%)				
		ANVISA	FDA	ANVISA	FDA	
Pré-termo	12	03 (25,0)	02 (16,6)	12 (100,0)	12 (100,0)	
ATNH	2083	41 (1,9)	37 (1,7)	1931 (92,7)	1931 (92,7)	
ATNNH	260	28 (10,8)	27 (10,4)	209 (80,4)	203 (78,1)	
Lactente	1245	217 (17,4)	176 (14,1)	986 (79,2)	961 (77,2)	
Criança	3348	363 (10,8)	343(10,2)	2792 (83,4)	2721 (81,3)	
ATNH: a-termo nascido no hospital; ATNNH: a-termo não nascido no hospital.						

4.2.5 Média de apresentações farmacêuticas por paciente em relação classificação de uso na população total do estudo

Diversos estudos na literatura relatam sobre o uso de medicamentos não licenciados e não indicados em crianças, demonstrando a quantidade de Afar e o número de pacientes pediátricos expostos a fármacos sem eficácia e segurança estabelecidas. Entretanto, a média destes medicamentos por paciente é raramente estimada durante o período de hospitalização.

No presente estudo, a média de Afar por paciente de uso licenciado/indicado foi significativamente superior às de uso não licenciado e não indicado, tanto na análise realizada pelas informações de aprovação da ANVISA quanto da FDA (Figura 10). Este resultado demonstra uma tendência dos médicos do respectivo hospital a prescreverem terapias farmacológicas, nas quais, a relação risco e benefício esteja definida.

Figura 10. Número de apresentações farmacêuticas por paciente em relação a classificação de uso.

4.2.6 Média de apresentações farmacêuticas por paciente em relação a classificação de uso nos subgrupos.

No presente estudo, os indivíduos do subgrupo ATNH tiveram a menor média de Afar por paciente de uso não indicado e uso licenciado/indicado em relação aos demais subgrupos, tanto na análise realizada através dos dados da ANVISA quanto da FDA (Figura 11 e 12). Este resultado era esperado, uma vez que, como demonstrado anteriormente, este subgrupo apresenta a menor média de Afar por paciente.

A média de Afar por paciente no uso licenciado/indicado foi significativamente maior em relação ao uso não licenciado – registro, não indicado e não licenciado – dispersão, em todos os subgrupos na análise de classificação da ANVISA e FDA (Figura 11 e 12). Em adição, na classificação baseada nos dados da ANVISA, o subgrupo lactente obteve maior número de Afar por paciente deste uso, em contrapartida, os pacientes deste subgrupo também apresentaram maior média de Afar de uso não indicado por paciente.

Em relação a análise realizada nos dados de classificação da FDA (Figura 12), o subgrupo ATNNH apresentou o maior número de Afar de uso licenciado/indicado, e os subgrupos ATNNH e lactente a maior média de uso não indicado, sendo estatisticamente significativo em relação aos subgrupos ATNH e criança.

Embora o subgrupo criança apresente maior diversidade de Afar de uso não indicado (Tabela 16), e um maior número de indivíduos expostos ao menos uma Afar de uso não indicado durante o período de hospitalização (Tabela 20), os subgrupos ATNNH e lactente apresentaram significativamente a maior média de Afar de uso não indicado por paciente na análise de classificação baseadas nas informações da FDA quando comparado aos subgrupos ATNH e criança. Além disso, embora não estatisticamente significativo, o subgrupo pré-termo apresentou a maior média de Afar de uso não indicado de acordo com esta agência (Figura 12).

Vale ressaltar que os pacientes dos subgrupos pré-termo e ATNH foram internados devido ao nascimento no hospital, e como demonstrado possuem a menor média de Afar por paciente (Tabela 10). Dessa forma, os resultados referentes à média de Afar de uso não indicado nos subgrupos ATNNH e lactentes estão de acordo com aqueles encontrados na literatura que relatam a problemática do tratamento medicamentoso em crianças com idade inferior a dois anos devido à carência de evidências sobre a segurança e eficácia das Afar nesta faixa etária (DELL" AERA et al., 2007; COSTA; REY; COELHO, 2009; LASS, KÄÄR et al., 2011; KHDOUR et al., 2011). Em adição, também confirmam a divergência de informações relacionadas a aprovação de uso das Afar entre as agências analisadas.

Figura 11. Média de apresentações farmacêuticas por paciente nos subgrupos em relação aos dados de aprovação e indicação da ANVISA.

Figura 12. Média de apresentações farmacêuticas por paciente nos subgrupos em relação aos dados de aprovação e indicação da FDA.

4.3 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – registro, uso não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado de acordo com os grupos ATC

A aprovação de medicamentos pela agência de fiscalização sanitária de um país se baseia nos critérios de eficácia, segurança e qualidade (RUMEL; NISHIOKA; SANTOS, 2006). Contudo, diante da escassez destes dados nas Afar para a população pediátrica, os EUM em crianças podem nortear as pesquisas clínicas através da identificação dos grupos ATC que apresentam menor índice de

medicamentos licenciados e indicados, e que expõem as crianças ao uso de Afar mais susceptíveis a ocasionar reações adversas graves e toxicidade.

Dessa forma, alguns EUM enfatizam a priorização da pesquisa clínica em grupos ATC, tais como produtos dermatológico, do sistema cardiovascular e do sistema músculo esquelético, uma vez que estes possuem diversas Afar que são prescritas a criança em diferentes faixas etárias e não apresentam informações de uso nesta população (STURKENBOOM et al., 2008; OLSSON et al., 2011).

4.3.1 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado - registro de acordo com os grupos ATC

Em relação às Afar classificadas como uso não licenciado – registro, dentre os grupos ATC com maior frequência das mesmas encontram-se: o grupo sistema nervoso na análise realizada nos dados de aprovação da ANVISA, e dermatológico pela FDA. Entretanto, a maior frequência de pacientes utilizando Afar de uso não licenciado – registro foi maior nos grupos ATC sistema nervoso pela ANVISA e órgãos sensoriais pela FDA (Tabela 22).

Embora o número de Afar classificadas como não licenciadas no grupo sistema nervoso de acordo com a ANVISA e FDA seja reduzido, a frequência de pacientes utilizando estas Afar foi elevada. O mesmo fato pode ser observado quanto ao grupo ATC órgãos sensoriais na análise baseada nos dados de aprovação da FDA.

Bajcetic et al. (2005), encontraram maior frequência de Afar classificadas como uso não licenciado nos grupos ATC agentes cardiovasculares (38,1%) e sistema nervoso (18,6%). Outro estudo encontrou maior frequência no grupo ATC sistema nervoso (FERREIRA et al., 2012). Dessa forma, a elevada frequência de prescrições de Afar classificadas como uso não licenciado no grupo ATC sistema nervoso também foi evidenciada na literatura.

Tabela 22. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA e FDA.

ATC	Afar	Paciente	Uso não licenciado – Registro			
			ANVISA		FDA	
			Afar (%)	Paciente (%)	Afar (%)	Paciente (%)
J	109	3982	02 (1,8)	07 (0,2)	06 (5,5)	21 (0,5)
N	101	3526	03 (3,0)	1053(29,9)	16 (15,8)	2536 (71,9)
A	72	2114	00 (0,0)	00 (0,0)	19 (26,4)	827 (39,1)
B	44	3408	00 (0,0)	00 (0,0)	02 (4,5)	45 (1,3)
S	43	2305	01 (0,0)	02 (0,1)	15 (34,9)	2015 (87,4)
R	43	1298	00 (0,0)	00 (0,0)	04 (9,3)	506 (40,0)
D	41	582	00 (0,0)	00 (0,0)	17 (41,5)	342 (58,5)
L	40	105	00 (0,0)	00 (0,0)	01 (2,5)	01 (0,9)
C	39	691	00 (0,0)	00 (0,0)	04 (10,3)	36 (5,2)
M	29	1861	00 (0,0)	00 (0,0)	03 (10,3)	14 (0,7)
H	18	1582	01 (0,0)	07 (0,4)	00 (0,0)	00 (0,0)
P	17	344	00 (0,0)	00 (0,0)	01 (5,9)	12 (3,5)
V	11	109	00 (0,0)	00 (0,0)	02 (18,2)	52 (47,7)
G	10	134	00 (0,0)	00 (0,0)	02 (20,0)	101 (75,4)

ATC- Anatomic Therapeutical Chemistry; Afar- Apresentações farmacêuticas; A- Trato digestivo e metabolismo, B- Sangue e órgãos hematopoiéticos, C- Sistema cardiovascular, D- Produtos dermatológicos, G- Sistema geniturinário e hormônios sexuais, H- Hormônios de uso sistêmico exceto hormônios sexuais e insulina, J- Anti-infecciosos para uso sistêmico, L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M- Sistema músculo esquelético, N- Sistema nervoso, P- Agentes antiparasitário inseticidas e repelentes, R- Sistema respiratório, S- Órgãos sensoriais, V- Vários

4.3.2 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não indicado de acordo com os grupos ATC

Em relação às Afar classificadas em uso não indicado, de acordo com a literatura, a categoria de fármacos mais comumente utilizada em crianças são os analgésicos, antibióticos e Afar do sistema cardiovascular (DI PAOLO et al., 2006; 'MORALES-CARPI, et al., 2010; KIMLAND; ODLIND, 2012).

No presente estudo, a maior proporção de Afar classificadas como uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA esteve relacionada aos grupos ATC sistema geniturinário e hormônios sexuais e sistema cardiovascular (Tabela 23). Como pode ser observado, há uma semelhança entre as agências quanto às

informações de aprovação de uso em pediatria nestes grupos, sendo que, em particular, estas possuem reduzida informação de uso sobre as Afar pertencentes aos mesmos.

Kimland e Odling (2012) mostraram maior proporção de prescrições de Afar nos grupos ATC órgãos sensoriais e dermatológicos. Porém, no mesmo estudo, o número total de prescrições de uso não indicado foi mais elevado nas Afar do grupo ATC sistema nervoso e sangue e órgãos hematopoiéticos. Outro estudo demonstrou maior proporção de uso não indicado para os analgésicos (FERREIRA et al., 2012).

Um estudo realizado na Suécia para determinar o perfil de prescrições farmacológicas em pacientes pediátricos ambulatoriais encontrou que a classe terapêutica predominante de Afar de uso não indicado foi o sistema geniturinário e hormônios sexuais (97,3%). Entretanto, vale destacar que apenas 4,3% das prescrições totais destinadas à população pediátrica foram de Afar pertencentes a esta classe terapêutica (OLSSON et al., 2011). Em adição, no presente estudo, apenas 1,9% de todas as crianças hospitalizadas tiveram prescrição de Afar deste grupo.

Dessa forma, o elevado número de Afar não indicados nesta classe terapêutica pode estar associado ao desinteresse da indústria farmacêutica em realizar pesquisa para aprovação do uso de Afar do grupo ATC sistema geniturinário e hormônios sexuais na população pediátrica, uma vez que a quantidade de pacientes pediátricos que necessitam destas Afar é inferior quando comparados a outros grupos ATC.

Em relação às Afar do grupo ATC sistema cardiovascular no presente estudo, a maioria não apresenta indicação de uso para a população pediátrica, expondo grande parte dos pacientes que necessitam de tratamento cardiovascular a terapia sem eficácia e segurança estabelecida (Tabela 23). No estudo Hsien et al. (2008), 60,0% dos medicamentos deste grupo foram classificados como não indicados na população pediátrica.

De acordo com Steinbrook (2002), as doenças cardiovasculares que requerem tratamento farmacológico são raras em criança, dessa forma as indústrias farmacêuticas não são motivadas financeiramente a desenvolver medicamentos

específicos para esta população. Sendo assim, a prescrição de fármacos para o tratamento de doenças cardiovasculares em pediatria é frequentemente baseada na modificação de formulações farmacêuticas e extrapolações de dose de uso adulto.

Embora a proporção de Afar de uso não indicado seja mais elevado para os fármacos do sistema geniturinário e hormônios sexuais e do sistema cardiovascular, ao analisar quantidade total de pacientes com prescrições de Afar não indicadas em ambas as agências pode se observar que no grupo ATC sistema nervoso há mais indivíduos expostos a estes medicamentos (Tabela 23), demonstrando também a necessidade de estudos clínicos pediátrico nos medicamentos deste grupo terapêutico.

Tabela 23. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA

ATC	Afar	Paciente	Uso não indicado			
			ANVISA		FDA	
			Afar (%)	Paciente (%)	Afar (%)	Paciente (%)
J	109	3982	17 (15,6)	277 (6,9)	20 (18,3)	435 (10,9)
N	101	3526	46 (45,5)	2252 (63,8)	54 (53,4)	1235 (35,0)
A	72	2114	29 (40,3)	1261 (59,6)	26 (36,1)	383 (18,1)
B	44	3408	10 (22,7)	36 (1,0)	11 (25,0)	93 (2,7)
S	43	2305	18 (41,9)	315 (13,7)	15 (34,9)	245 (10,6)
R	43	1298	16 (37,2)	607 (46,8)	16 (37,2)	497 (38,3)
D	41	582	14 (34,1)	210 (36,1)	10 (24,4)	184 (31,6)
L	40	105	17 (42,5)	78 (74,3)	23 (27,5)	87 (8,3)
C	39	691	26 (66,6)	408 (59,0)	34 (87,2)	457 (66,1)
M	29	1861	15 (51,7)	1220 (65,6)	16 (55,2)	1043 (56,0)
H	18	1582	03 (16,6)	15 (0,9)	03 (16,6)	15 (0,9)
P	17	344	04 (23,5)	42 (12,2)	03 (17,6)	19 (5,5)
V	11	109	02 (18,2)	23 (7,4)	03 (27,3)	28 (25,7)
G	10	134	08 (80,0)	128 (95,5)	06 (60,0)	32 (23,9)

ATC- Anatomic Therapeutical Chemistry; Afar- Apresentações farmacêuticas; A - Trato digestivo e metabolismo, B- Sangue e órgãos hematopoiéticos, C- Sistema cardiovascular, D- Produtos dermatológicos, G- Sistema geniturinário e hormônios sexuais, H- Hormônios de uso sistêmico exceto hormônios sexuais e insulina, J- Anti-infecciosos para uso sistêmico, L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M- Sistema músculo esquelético, N- Sistema nervoso, P- Agentes antiparasitário inseticidas e repelentes, R- Sistema respiratório, S- Órgãos sensoriais, V- Vários

4.3.3 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – dispersão de acordo com os grupos ATC

Em relação ao uso não licenciado – dispersão, os medicamentos do sistema cardiovascular apresentaram a maior frequência de pacientes com adaptação de formulações farmacêuticas de uso adulto para uso pediátrico (Tabela 24). Um estudo realizado num departamento de cardiologia pediátrica demonstrou que o maior problema das Afar do sistema cardiovascular está relacionado à ausência de formulações farmacêuticas específicas para crianças, sendo que 75,0% dos medicamentos prescritos foram preparados a partir das formulações de adultos (BAJCETIC et al., 2005).

Tabela 24. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso não licenciado – dispersão de acordo com a ANVISA e FDA.

ATC	Afar	Paciente	Uso não licenciado – Dispersão			
			ANVISA		FDA	
			Afar (%)	Paciente (%)	Afar (%)	Paciente (%)
J	109	3982	12 (11,0)	57 (1,4)	12 (11,0)	59 (1,5)
N	101	3526	13 (12,9)	123 (3,5)	12 (11,9)	118 (5,3)
A	72	2114	05 (6,9)	171 (8,1)	04 (5,6)	127 (6,0)
B	44	3408	04 (9,1)	23 (0,6)	03 (6,8)	21 (0,6)
S	43	2305	00 (0,0)	00 (0,0)	01 (2,3)	09 (0,4)
R	43	1298	03 (7,0)	45 (3,5)	03 (7,0)	41 (3,2)
D	41	582	00 (0,0)	00 (0,0)	00 (0,0)	00 (0,0)
L	40	105	02 (5,0)	16 (15,2)	02 (5,0)	16 (15,2)
C	39	691	04 (10,3)	216 (31,2)	03 (7,7)	183 (26,5)
M	29	1861	01 (3,4)	32 (1,7)	01 (3,4)	32 (1,7)
H	18	1582	03 (16,6)	132 (8,3)	04 (22,2)	135 (8,5)
P	17	344	04 (23,5)	28 (8,1)	04 (23,5)	28 (8,1)
V	11	109	00 (0,0)	00 (0,0)	00 (0,0)	00 (0,0)
G	10	134	00 (0,0)	00 (0,0)	00 (0,0)	00 (0,0)

ATC- Anatomic Therapeutical Chemistry; Afar- Apresentações farmacêuticas; A - Trato digestivo e metabolismo, B- Sangue e órgãos hematopoiéticos, C- Sistema cardiovascular, D- Produtos dermatológicos, G- Sistema geniturinário e hormônios sexuais, H- Hormônios de uso sistêmico exceto hormônios sexuais e insulina, J- Anti-infecciosos para uso sistêmico, L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M- Sistema músculo esquelético, N- Sistema nervoso, P- Agentes antiparasitário inseticidas e repelentes, R- Sistema respiratório, S- Órgãos sensoriais, V- Vários

4.3.4 Quantidade e distribuição de pacientes e apresentações farmacêuticas classificadas em uso licenciado/indicado de acordo com os grupos ATC

Em relação ao uso indicado/licenciado (Tabela 25), os grupos ATC órgãos sensoriais e dermatológicos, apresentaram elevada discrepância em relação às informações de indicação de uso entre as agências. Como pode ser observado, o índice de Afar com indicação de uso de acordo com ANVISA é maior que 47,5% e 29,2% nestes grupos, respectivamente, quando comparada a FDA.

Vários estudos sobre o uso não licenciado e não indicado de medicamentos em crianças hospitalizadas e a nível ambulatorial, realizados em outros países, tais como Suécia, França e Estônia, mostraram elevada proporção de prescrições de uso não indicado nos grupos ATC órgãos sensoriais e dermatológicos (CHALUMEAU et al., 2000; LASS, IRS et al., 2011; KIMLAND; ODLIND, 2012). Dessa forma, os resultados encontrados nas informações de aprovação da FDA podem estar mais próximos aos resultados encontrados na literatura, que demonstram maior ausência de informação referentes às Afar destes grupos, quando comparado a ANVISA.

Tabela 25. Distribuição das apresentações farmacêuticas e número de pacientes por grupo ATC em relação ao uso licenciado/indicado de acordo com a ANVISA e FDA.

ATC	Afar	Paciente	Uso licenciado/indicado			
			ANVISA		FDA	
			Afar. (%)	Paciente (%)	Afar (%)	Paciente (%)
J	109	3982	81 (74,3)	3956 (99,3)	80 (73,4)	3917 (98,3)
N	101	3526	54 (53,5)	2077 (58,9)	43 (42,6)	1893 (53,7)
A	72	2114	43 (59,7)	1564 (74,0)	32 (44,4)	1784 (84,4)
B	44	3408	33 (75,0)	3402 (99,8)	31 (70,5)	3366 (98,7)
S	43	2305	24 (55,8)	2129 (92,4)	15 (34,9)	191 (8,3)
R	43	1298	27 (62,8)	865 (66,4)	30 (69,8)	863 (66,5)
D	41	582	27 (65,8)	454 (78,0)	15 (36,6)	223 (38,3)
L	40	105	21(52,5)	63 (60,0)	15 (37,5)	58 (55,2)
C	39	691	11 (28,2)	550 (79,6)	11 (28,2)	530 (76,7)
M	29	1861	16 (55,2)	1277 (68,6)	14 (48,3)	1455 (78,2)
H	18	1582	12 (66,7)	1527 (96,5)	13 (72,2)	1527 (96,5)
P	17	344	12 (70,6)	314 (91,3)	14 (82,3)	321 (93,3)
V	11	109	09 (81,8)	88 (80,7)	06 (54,5)	33 (30,3)
G	10	134	02 (20,0)	07 (5,2)	02 (20,0)	07 (5,2)

ATC- Anatomic Therapeutical Chemistry; Afar- Apresentações farmacêuticas; A - Trato digestivo e metabolismo, B- Sangue e órgãos hematopoiéticos, C- Sistema cardiovascular, D- Produtos dermatológicos, G- Sistema geniturinário e hormônios sexuais, H- Hormônios de uso sistêmico exceto hormônios sexuais e insulina, J- Anti-infecciosos para uso sistêmico, L- Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, M- Sistema músculo esquelético, N- Sistema nervoso, P- Agentes antiparasitário inseticidas e repelentes, R- Sistema respiratório, S- Órgãos sensoriais, V- Vários

4.4 Principais apresentações farmacêuticas classificadas em uso não licenciado – registro, uso não indicado, uso não licenciado – dispersão e uso licenciado/indicado, referentes aos dados analisados na ANVISA e FDA.

4.4.1 Apresentações farmacêuticas de uso não licenciado - registro

Como pode ser observado na Tabela 26, dentre as cinco principais Afar de uso não licenciado – registro, a única comum em ambas as agências é o hidrato de cloral xarope. De acordo com Miyake, Reis e Grisi (1998) esta Afar é muito utilizada na ala pediátrica no ambiente hospitalar para promover sedação prévia em procedimentos, tais como exames radiológicos, procedimentos invasivos e em associação com outros fármacos com ação analgésica ou anestésica local.

No Brasil o hidrato de cloral é importado, restrito ao uso hospitalar, e faz parte da lista de substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial (Portaria nº 344, 1998). Entretanto, como não há a produção industrial de uma especialidade farmacêutica deste fármaco no país, a Afar prescrita aos pacientes deste estudo não apresenta registro na ANVISA, sendo dessa forma classificado como uso não licenciado – registro (ANVISA, 2012a). Nos Estados Unidos este fármaco também não consta na lista de medicamentos aprovados pela FDA.

Outro fármaco que merece destaque para a discussão de uso não licenciado entre as agências é a dipirona sódica, a qual apresenta licença apenas pela ANVISA. Este medicamento foi desenvolvido na Alemanha e atualmente é licenciado em diversos países, tais como França, Israel, Hungria, Espanha, Suécia e Brasil (BENSEÑOR, 2001). No Brasil, a dipirona sódica encontra-se inclusive na lista de medicamentos essenciais, sendo muito utilizada tanto em hospitais quanto na comunidade.

Entretanto, a dipirona sódica foi proscrita há mais de vinte anos nos Estados Unidos por ter sido associada a reações adversas graves, tais como agranulocitose (BENSEÑOR, 2001), hipotermia e hipersensibilidade, sendo dessa forma seu uso considerado até mesmo antiético por alguns pesquisadores (HAWKEY, 1994; VALE; PROUDFOOT, 1995). Nos Estados Unidos o paracetamol é o analgésico e antitérmico mais utilizado, uma vez que em doses terapêuticas apresenta poucos efeitos colaterais (ADOMSK, 1994; KOGAN et al., 1994).

De acordo com Beseñor (2001), as evidências associadas às reações adversas graves da dipirona são fracas, além disso, existem rumores que a proibição deste medicamento nos Estados Unidos esteja relacionada a conflitos de interesse, considerando que o mesmo foi desenvolvido na Alemanha. Dessa forma, devido à proibição deste fármaco naquele país, poucos ensaios clínicos foram realizados para avaliar sua eficácia e segurança.

Tabela 26. Principais apresentações farmacêuticas classificadas como uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA e FDA.

ANVISA		FDA	
Afar	Paciente	Afar	Paciente
Hidrato de cloral xarope	1037	Nitrato de prata solução oftálmica	1905
Acetato de cortisona comprimido	7	Dipirona sódica solução injetável	1374
Levetiracetam solução oral	5	Hidrato de cloral xarope	1037
Sulfato de neomicina comprimido	5	Cloridrato de tramadol solução injetável	572
Cefalotina solução oftálmica	2	Bromoprida solução injetável	461
Afar: Apresentações farmacêuticas			

4.4.2 Apresentações farmacêuticas de uso não indicado

De acordo com Conroy et al. (2000), as razões mais comuns para o uso não indicado de medicamentos em crianças estão relacionadas à dose ou posologia, formulações diferentes da original produzidas pela indústria, e idade diferente da recomendada nas informações de aprovação. Entretanto, estudos mais recentes revelam que a ausência total de informações sobre utilização das Afar encontra-se entre as razões proeminentes de uso não indicado de medicamentos nesta população (MORALES-CARPI et al. 2010; OLSSON et al., 2011; KIMLAND et al., 2012; KIMLAND; ODLIND, 2012). Estes dados salientam a necessidade de realizar ensaios clínicos envolvendo crianças, com a finalidade de se estabelecer a eficácia e segurança do uso dos medicamentos.

No presente estudo, foram consideradas como causas de uso não indicado de acordo com a idade: Afar que apresentavam dados de eficácia e segurança não estabelecida em crianças, aquelas contra indicada em crianças, e Afar que foram prescritas em faixa etária distinta da indicada pelo fabricante. Dessa forma, aproximadamente 35,0% das Afar identificadas no período analisado foram classificadas como uso não indicado de acordo com idade.

Como pode ser observado na Tabela 27, a principal causa de Afar de uso não indicado esteve relacionada à ausência de informações à população pediátrica. Dessa forma, 26,3% das Afar total do estudo foram classificadas em uso não

indicado – eficácia e segurança não estabelecida em crianças. Vale salientar que de acordo com a análise nos parâmetros de aprovação das Afar da ANVISA e FDA, 43,3% e 36,4% dos pacientes do estudo tiveram a prescrição destas Afar, respectivamente.

Moralis-Carpi et al. (2010), encontraram resultados semelhantes ao presente estudo, onde a frequência destas Afar foi em 24,3% das prescrições. Em adição, Olsson et al. (2011), mostraram que 74,5% das prescrições dispensadas em crianças ambulatoriais não apresentavam informações de uso nesta população. Entretanto, na pesquisa de Santos et al. (2008), estes resultados foram de apenas 3,2%.

Em relação à faixa etária distinta da indicada, 6,8% das Afar foram prescritas a crianças com idade diferente da estabelecida nas indicações de uso pelo fabricante (Tabela 27). Bajcetic et al. (2005), encontraram frequência de 21,0%, Santos et al. (2008) de 7,9% e Moralis-Carpi et al. (2010) de apenas 4,7% das prescrições. Um estudo realizado no Centro de Medicamentos no Paraná, na divisão de medicamentos de alta complexidade, encontrou que 3,4 % e 3,2% das solicitações de medicamentos realizadas por ordem judicial foram prescritas fora da faixa etária de indicação da Afar, de acordo com a FDA e ANVISA, respectivamente (PAULA et al., 2011).

Diversos estudos demonstram que o uso não indicado de Afar na população pediátrica tem como causa predominante a dose e a frequência de administração dos medicamentos (CONROY et al., 2000; PANDOLFINI; BONATI, 2005; SANTOS et al., 2008). Entretanto, no presente estudo apenas 0,8% das Afar estiveram associadas ao uso não indicado devido à posologia.

Como mencionado anteriormente, a divergência entre os resultados dos estudos pode estar relacionado à ausência de padronização dos termos licenciados e não indicados entre os pesquisadores e/ou país onde se realiza a pesquisa.

Tabela 27. Número de apresentações farmacêuticas e pacientes por causas de uso não indicado.

Causas de uso não indicado	ANVISA		FDA	
	Afar	Paciente	Afar	Paciente
Idade	216	3366	219	2849
Eficácia e segurança não estabelecida em crianças	162	3007	153	2526
Faixa etária distinta da indicada pelo fabricante	42	1930	60	727
Contra-indicado em crianças	12	233	06	397
Posologia	05	61	04	16
Via de administração	05	398	07	335
Afar: Apresentações farmacêuticas				

Tabela 28. Principais apresentações farmacêuticas de uso não indicado de acordo com a ANVISA e FDA e número de pacientes com prescrição.

ANVISA		FDA	
Afar	Paciente	Afar	Paciente
Citrato de fentanila solução injetável ¹	1187	Cetoprofeno solução injetável ²	891
Cloridrato de ranitidina solução injetável ²	959	Cloridrato de dexmedetomidina solução injetável ²	589
Propofol emulsão injetável ²	895	Sulfato de salbutamol solução nebulização ¹	431
Cetoprofeno solução injetável ²	891	Amoxicilina suspensão oral ²	274
Cloridrato de solução dexmedetomidina ² injetável	589	Cloridrato de dopamina solução injetável ²	246
Cloridrato de tramadol solução injetável ²	572	Cetoprofeno solução injetável ²	891
Afar: Apresentações farmacêuticas; ¹ Faixa etária distinta da indicada; ² Eficácia e segurança não estabelecida em crianças			

4.4.3 Uso não licenciado – dispersão

Poucos medicamentos apresentam formas farmacêuticas apropriadas para uso em pacientes pediátricos ou em outros indivíduos com dificuldade de deglutição. Dessa forma, são comuns as práticas que incluem o fracionamento ou trituração do comprimido, e abertura das cápsulas para dissolução (SOUZA et al., 2009; PAULA, et al., 2011).

A manipulação de uma fórmula líquida a partir de uma sólida na ausência da padronização de preparo pode ocasionar alterações nos parâmetros farmacocinéticos, principalmente os relacionados à absorção do medicamento. Em adição, a estabilidade da nova forma farmacêutica e a quantidade exata do princípio ativo tornam-se desconhecidos. Dessa forma, a imprecisão dessas informações pode ocasionar a diminuição da eficácia medicamentosa, ocorrência de eventos adversos, idiosincrasias, toxicidades e até mesmo a morte (MULLA et al., 2007; PAULA et al., 2011).

Num estudo realizado com médicos, enfermeiros e farmacêuticos no Reino Unido, observou-se que 60,0% destes profissionais consideram que o desenvolvimento de formulações apropriadas para o uso em crianças é o fator mais importante para reduzir o uso de medicamentos não licenciado ou indicado dependendo da classificação adotada pelo país, 38,5% enfatizam como prioridade a realização de estudos clínicos para medicamentos novos e 28,6% pesquisas em medicamentos comercializados (MUKATTASH, 2011).

Ferreira et al. (2012), encontraram frequência de apenas 2,0% de dispersões. Embora, o índice não tenha sido elevado, os autores relataram que Afar tais como hidroclorotiazida, captopril e lorazepam comprimido sofreram dispersão em 100,0% dos casos em que foram prescritas. Outro estudo realizado na Suécia encontrou frequência de dispersão em 10,0% dos medicamentos prescritos (KIMLAND; ODLIND, 2012).

No presente estudo a frequência de Afar de uso não indicado – dispersão foi de 8,3% e 7,9% de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente. As principais Afar assim classificadas de acordo com ambas as agências encontram-se dispostas nas Tabelas 29 e 30. Como pode ser observado, 100,0% dos pacientes que utilizaram Afar tais como furosemida comprimido, omeprazol comprimido e prednisona comprimido necessitaram de adaptações na forma farmacêutica do tipo dispersão.

Tabela 29. Principais apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – dispersão de acordo com a ANVISA e número de pacientes com prescrição e que utilizaram dispersão.

Afar	Pacientes com prescrição	Pacientes utilizaram dispersão
Furosemida comprimido	165	165
Omeprazol comprimido	112	112
Prednisona comprimido	99	99
Espironolactona + hidroclorotiazida comprimido	88	88
Carbonato de cálcio comprimido	54	54
Afar: Apresentações farmacêuticas		

Tabela 30. Principais apresentações farmacêuticas de uso não licenciado – dispersão de acordo com a FDA e número de pacientes com prescrição e que utilizaram dispersão.

Afar	Pacientes com prescrição	Pacientes utilizaram dispersão
Furosemida comprimido	165	165
Omeprazol comprimido	112	112
Prednisona comprimido	99	99
Hidroclorotiazida comprimido	48	48
Maleato de dexclorfeniramina comprimido	121	38
Afar: Apresentações farmacêuticas		

5 CONCLUSÃO

Durante o período de estudo foi possível observar maior frequência de internação hospitalar no subgrupo criança. Os pacientes do sexo masculino predominaram em todos os subgrupos. O subgrupo lactente compreendeu os pacientes que permaneceram mais dias hospitalizados no HCFMRP-USP, sendo o subgrupo ATNH com menor período de hospitalização.

A causa de internação hospitalar no HCFMRP-USP mais frequente esteve relacionada aos nascimentos no hospital. Em relação às morbidades, as doenças do trato respiratório foram as mais frequentes, entre elas, doenças dos brônquios e pneumonias. Entretanto, ao analisar os subgrupos foi possível observar diferenças entre os motivos de internação, em especial no subgrupo criança, o qual dentre as causas mais frequentes encontraram-se as epilepsias e síndromes epiléticas sintomáticas definidas por sua localização, e a epilepsia não especificada.

O centro obstétrico representou a unidade hospitalar com maior número de atendimentos à população pediátrica, seguido das unidades seção de enfermagem, ginecologia e obstetrícia e unidade de atendimento pediátrico da unidade de emergência. Em relação aos subgrupos, o pré-termo teve como o principal local de internação a unidade de terapia intensiva da seção de enfermagem, nos subgrupos ATNH e ATNNH houve predominância no centro obstétrico e seção de enfermagem, respectivamente, e nos subgrupos lactente e criança a principal porta de entrada do hospital foi a unidade de emergência.

Em relação às Afar prescritas às crianças hospitalizadas foi possível observar que:

- As Afar mais utilizadas pela população do estudo estiveram relacionadas aquelas que devem ser administradas a crianças recém-nascidas logo após o nascimento, tais como: fitomenadiona solução injetável, nitrato de prata solução oftálmica, vacina hepatite B.
- A via de administração endovenosa foi indicada para a maioria dos pacientes quando comparadas a outras vias. Entretanto, a via oral apresentou maior frequência de administração.

O grupo ATC agentes infecciosos de uso sistêmico apresentou o maior número distinto de princípios ativos e Afar, e, em adição, foram prescritos ao maior número de pacientes, sendo também, mais frequentes nas prescrições quando comparados às Afar de outros grupos ATC.

Classificação de uso das Afar de acordo com as agências de fiscalização ANVISA e FDA:

- A quantidade de Afar de uso licenciado/indicado tanto na ANVISA quanto na FDA foram superiores em relação ao uso não licenciado e não indicado.
- A quantidade de Afar de uso não licenciado - registro e não indicado foi superior na análise de dados da FDA quando comparado com a ANVISA.
- De acordo com a ANVISA e FDA a média de Afar de uso licenciado/indicado por paciente foi significativamente superior às classificadas em uso não licenciado – registro, uso não indicado e uso não licenciado – dispersão.
- De acordo com a ANVISA e FDA o subgrupo criança apresentou o maior número de Afar classificadas como uso não licenciado – registro. Entretanto, os subgrupos pré-termo e ATNNH apresentaram maior proporção de Afar de uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente.
- O subgrupo pré-termo apresentou proporcionalmente maior número de Afar classificadas como uso licenciado/indicado na análise da ANVISA, enquanto que na FDA este resultado foi referente ao subgrupo ATNH.
- A proporção de Afar classificadas como uso não indicado foi superior no subgrupo criança tanto na análise realizada nos dados da ANVISA quanto do FDA.

- A média de Afar de uso não indicado por paciente foi significativamente superior na ANVISA quando comparada à FDA.
- De acordo com a ANVISA os subgrupos ATNNH e lactente apresentaram média de Afar de uso licenciado/indicado por paciente significativamente superior aos subgrupos ATNH e criança.
- O subgrupo ATNH apresentou significativamente menor média de Afar de uso não indicado quando comparados aos outros subgrupos na análise realizada nos dados da ANVISA. Na análise do FDA estes resultados estiveram relacionados aos subgrupos ATNH e criança.

Distribuição dos pacientes de acordo com a classificação de uso das Afar:

- A quantidade de pacientes que tiveram ao menos uma Afar de uso não licenciado – registro foi superior na FDA quando comparado a ANVISA.
- A quantidade de pacientes que tiveram a prescrição de ao menos uma Afar de uso não indicado foi superior na ANVISA quando comparada a FDA.
- A quantidade de pacientes que tiveram a prescrição de ao menos uma Afar de uso licenciado/indicado foi superior na análise da ANVISA quando comparado ao FDA.
- O subgrupo lactente teve a maior proporção de pacientes utilizando Afar de uso não licenciado – registro de acordo com a ANVISA, sendo este resultado referente ao subgrupo ATNH pela FDA.

- O subgrupo criança teve a maior proporção de pacientes utilizando Afar de uso não indicado de acordo com a ANVISA, enquanto que na FDA este resultado esteve relacionado ao subgrupo lactente.

Distribuição e classificação das Afar de acordo com o sistema ATC:

- Os grupos ATC com maior proporção de Afar de uso não licenciado – registro foram: sistema nervoso de acordo com a ANVISA e dermatológicos com a FDA.
- O grupo ATC com maior número de Afar de uso não indicado foi o sistema nervoso tanto na ANVISA quanto na FDA. Entretanto, a maior proporção de Afar de uso não indicado de acordo com a ANVISA e a FDA foram respectivamente nos grupos sistema geniturinário hormônios sexuais e sistema cardiovascular.
- A maior proporção de pacientes utilizando Afar de uso não licenciado – registro foram nos grupos ATC sistema nervoso pela ANVISA e órgãos sensoriais pelo FDA.
- A maior quantidade de pacientes utilizando Afar de uso não indicado foi no grupo ATC sistema nervoso pela ANVISA e FDA. Entretanto, a maior proporção de pacientes com prescrição de ao menos uma Afar de uso não indicado foram nos grupos ATC sistema geniturinário e hormônios sexuais, e sistema cardiovascular de acordo com a ANVISA e FDA, respectivamente.
- As Afar do grupo ATC sistema cardiovascular necessitou de adaptação de formulações de uso adulto para uso pediátrico num maior número de pacientes quando comparado aos outros grupos terapêuticos.

Como pode ser observado existe uma diferença discrepante entre as informações de aprovação e indicação entre as agências de fiscalização sanitária

analisadas no presente estudo. Devido a ANVISA não apresentar uma regulamentação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, e a autorização e o registro de medicamentos em crianças no Brasil serem baseados em dados e informações de agências reguladoras de reconhecimento internacional, era esperado que o índice de Afar de uso licenciado – registro e indicado fosse superior nesta agência quando comparado à FDA.

Contudo, embora a ANVISA se fundamente em mais de uma agência de reconhecimento internacional para aprovação e indicação das Afar, e apesar da introdução de medidas pela FDA para ampliar o conhecimento sobre a utilização de medicamentos em crianças, a quantidade de Afar sem indicação de uso nesta população permanece elevada.

Além disso, vale ressaltar a falta de um consenso sobre a classificação de uso das Afar entre os países, o que dificulta na comparação dos resultados das pesquisas realizadas. A falta de padronização dos termos e consequentemente das pesquisas podem subestimar ou superestimar os resultados encontrados desvinculando da realidade atual da utilização dos medicamentos em crianças.

Dessa forma, este trabalho enfoca a necessidade em se estabelecer um consenso sobre a classificação de uso dos medicamentos na população pediátrica, além de enfatizar a necessidade da realização de ensaios clínicos nesta população, uma vez que houve um elevado número de Afar com informações de uso apenas na população adulta, porém, sendo utilizadas em crianças.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AAGAARD, L.; HANSEN, E. H. Prescribin of medicines in the Danish paediatric population outwith the licensed age group: characteristics of adverse drug reaction. **British journal of clinical pharmacology**, Oxford, v. 71, p. 751-757, 2011.

ADOMSKI, A. Rational use of over-the counter medications in young children. **The journal of the american medical association**, Chicago, n. 272, p. 1063-1064, 1994.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consulta de produtos**. Brasília, DF. Disponível em: <http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/consulta_produto/Medicamentos/frmConsultaMedicamentos.asp>. Acesso em: 20 jan. 2011a.

_____. **Bulário eletrônico**. Brasília, DF. Disponível em: <<http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico/>>. Acesso em: 20 set. 2011b.

_____. **Medicamentos**: como a ANVISA vê o uso off-label de medicamentos. Brasília, DF, 2005a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 20 mar. 2012.

_____. **Medicamentos**: consultores ad hoc e a avaliação de eficácia e segurança de medicamentos. Brasília, DF, 2005b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/consultores.htm>. Acesso em: 15 mar. 2012.

_____. **Medicamentos**: conceitos técnicos. Brasília, DF. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/conceito.htm>>. Acesso em: 05 jan, 2012a.

_____. **Sala de imprensa**. Aprovação de pesquisa clínica será simplificada. Brasília, DF, 2012b. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/anvisa+portal/anvisa/sala+de+imprensa/menu+-+noticias+anos/2012+noticias/aprovacao+de+pesquisa+clinica+sera+simplificada>. Acesso em: 06 Jun. 2012.

_____. **Bula Atenolol**. Brasília, DF. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25297-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25297-1-0].PDF)> Acesso em: 17 Fev. 2012c.

_____. **Bula Kefazol**. Brasília, DF. Disponível em: <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM\[25280-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BM[25280-1-0].PDF)>. Acesso em: 25 mar. 2012d.

ALCORN, J.; MCNAMARA, P. J. Pharmacokinetics in the newborn. *Advanced drug delivery reviews*, Amsterdam, v. 55, p. 667-686, 2003.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS' COMMITTEE ON DRUGS. Uses of drugs not described in the package insert (off-label uses). **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village Il, v. 110, p. 181–183, 2002.

BADINTER, E. **Um amor conquistado**: o mito do amor materno. 8. ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 1985.

BAJCETIC, M. et al. Off-label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 61, p. 775-779, 2005.

BANNER, W. Clinical toxicology in the neonatal intensive care unit. **Journal of medical toxicology: official journal of the American college of medical Toxicology**, New York, v. 1, p. 225-235, 1986.

BARTELINK, I. H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical pharmacokinetics**, New York, v. 45, n. 11, p. 1077-1097, 2006.

BELFORT Jr., R.; FERREIRA, R. C. Conjuntivites. In: AZEVEDO, C. E. S.; CRUZ, W. M. F. G. **Terapêutica em pediatria**. São Paulo: Atheneu, 2001.

BENÍCIO, M. H. A. et al. Tendência secular da doença respiratória na infância na cidade de São Paulo (1984-1996). **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 34, p. 91-101, 2000. Suplemento 6.

BENJAMIN, D. K. et al. Peer-reviewed publication of clinical trials completed for pediatric exclusivity. **The journal of the american medical association**, Chicago, v. 296, p. 1266-1273, 2006.

BESEÑOR, I. M. To use or not to use dipyrone? Or maybe, Central Station versus ER? That is the question... **Revista paulista de medicina**, São Paulo, v. 119, n. 6, p. 190-191, 2001.

BLUMER, J. L. Off-label uses of drugs in children. **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village IL, v. 104, n. 3, p. 598-602, 1999.

BONATI, M. et al. Adverse drug reactions in neonatal intensive care units. *Adverse Drug React.* **Adverse drug reactions and acute poisoning reviews**, Oxford, v. 9, p. 103-118, 1990.

BOOTS, I. et al. Stimulation programs for paediatric drug research – do children really benefit? **European journal of pediatrics**, Berlin, v. 166, p. 49-55, 2007.

BRASIL. Lei nº9787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a lei nº6360 de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. Brasília, DF, 1999.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº 3916/MS/GM de 30 de outubro de 1998. Aprova a Política Nacional de Medicamentos. Brasília, DF, 1998a.

_____. Ministério da Saúde. Portaria nº911 de 12 de novembro de 1998. Relação de documentos necessários à instrução de pedidos de autorização para realização de Pesquisa Clínica com Fármacos, Medicamentos, Vacinas e Testes Diagnósticos Novos. Brasília, DF, 1998b.

_____. Ministério da Saúde. **Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos**. Disponível em: <<http://www.ensaiosclnicos.gov.br/assistance/faq/#24>>. Acesso em: 20 mai. 2012.

BRASSICA, S. C. O papel do farmacêutico na utilização de medicamentos não aprovados e em indicações não licenciadas. In: STORPIRTS, S.; MORI, A.L.M.; YOCHIY, A. Farmácia clínica e atenção farmacêutica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. v.1. 489 p.

BRICKS, L. F. Analgésicos, antitérmicos e antiinflamatórios não-hormonais: controvérsias sobre sua utilização em crianças - Parte II. **Pediatria**, São Paulo, v. 20, p. 230-246, 1998.

BROSGART, C. L. et al. off-label drug use in human immunodeficiency virus disease. Journal of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology: official publication of the International Retrovirology Association, **New York**, v. 12, n. 1, p. 56-62, 1996.

BURNS, J. P. Research in children. **Critical care medicine**, Philadelphia, v. 31, p. S131-S136, 2003. Supplement 3.

CAETANO, J. R. M. et al. Fatores associados à internação hospitalar de crianças menores de cinco anos, São Paulo, SP. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 285-291, 2002.

CARVALHO, P. R. et al. Prescription of drugs not appropriate for children in a Pediatric Intensive Care Unit. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 5, n. 79, p. 397-402, set./out. 2003.

CASTRO, L. L. C. Farmacoepidemiologia: uma nova disciplina. In: _____. **Fundamentos de farmacoepidemiologia**. Campo Grande: GRUPURAM, 2000. p. 6-18.

CASTRO, M. S. M.; TRAVESSOS, C. C.; CARVALHO, M. S. Fatores associados às internações hospitalares no Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, Rio de Janeiro, n. 7, p. 795-811, 2002.

CASTRO, M. S. et al. Tendências na utilização de antimicrobianos em um hospital universitário, 1990-1996. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 36, n. 5, p. 553-558, 2002.

CECI, A. et al. Medicines for children licensed by the European Medicines Agency (EMA): the balance after 10 years. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 62, p. 947-952, 2006.

CHALUMEAU, M. et al. Off-label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. **Archives of disease in childhood**, London, v. 83, p. 502-505, 2000.

CHOONARA, I.; RIEDER, M. J. Drug toxicity and adverse drug reactions in children – a brief historical review. **Paediatric and perinatal drug therapy**, Reading, v. 5, p. 12-18, 2002.

CHRISTENSEN, M. L.; HELMS, R. A.; CHESNEY, R. W. Is pediatric labeling really necessary? **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village IL, v. 104, p. 593-597, 1999.

COLLIER, J. Paediatric prescribing: using unlicensed drugs and medicines outside their licensed indications. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 48, p. 5-8, 1999.

COMISSÃO EUROPEIA. Regulamento (CE) nº 1901/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo a medicamentos para uso pediátrico e que altera o Regulamento (CEE) nº 1768/92, a Directiva 2001/20/CE, a Directiva 2001/83/CE e o Regulamento (CE) nº 726/2004. CE ed. 12 de Dezembro de 2006.

<<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/paediatrics/>>. Acesso em: 1 out. 2012

CONROY, S.; McINTRY, J.; CHOONARA, I. Unlicensed and off-label drug use in neonates. **Archives of diseases childhood. Fetal and neonatal edition**, London, v. 2, n. 80, p. F144-F145, 1999.

CONROY, S.; NEWMAN, C.; GUDKA, S. Unlicensed and off-label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children. **Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, London, v. 1, n. 14, p. 42-47, 2003.

CONROY, S. et al. Survey of unlicensed and off-label drug use in pediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigation in Children. **BMJ**, London, v. 7227, n. 320, p. 79-82, 2000.

CORDEIRO, S. S.; COELHO, M. G. P. **Descortinando o conceito de infância na história: do passado à contemporaneidade**. 2007. Disponível em: <http://www.faced.uf.br/colulhe06/anais/arquivo/76SandroSilva.Cordeiro_MariaPintoCoelho.pdf>. Acesso em: 28 nov. 2009.

COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. **Jornal de pediatria**, Rio de Janeiro, v. 85, n. 3, p. 229-235, 2009.

CRAIG, J. S.; HENDERSON, C. R.; MAGEE, F. A. The extent of unlicensed and off-label drug use in the pediatric ward of a district general hospital in Northern Ireland. **Irish medical journal**, Dublin, v. 8, n. 94, p. 237-240, 2001.

CRAS, A. et al. Off-label prescribing in a French Hospital. **Pharmacy world and science**, Heidelberg, v. 29, p. 97-100, 2007.

CRNICH, C. J.; MACKI, D. G. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection. Pathogenesis and short-term devices. **Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America**, Oxford, v. 34, n. 9, p. 1232-1242, 2002.

CROZARA, M. A. **Estudo do consumo de medicamentos em hospital particular**. 2001. 133 f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2001.

CUZZOLIN, Z. A.; ZACCARON, A.; FANOS, V. Unlicensed and off-label uses of drugs in paediatrics: a review of the literature. **Fundamental & clinical pharmacology**, Paris, New York, v. 17, n. 1, p. 125-131, 2003.

DELL' AERA, M. et al. Unlicensed and off-label use of medicines at a neonatology clinic in Italy. **Pharmacy world and science**, Heidelberg, v. 29, p. 361-367, 2007.

DI PAOLO, E. R. et al. Unlicensed and off-label drug use in a Swiss paediatric university hospital. **Swiss medical weekly**, Basel, v. 136, p. 218-222, 2006.

DICK, A. et al. Use of unlicensed and off-label medications in pediatric gastroenterology with a review of the commonly used formularies in the UK. **Alimentary pharmacology & therapeutics**, Oxford, v. 4, n. 17, p. 571-575, 2003.

DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em pediatria. **Revista portuguesa de pediatria**, Lisboa, v. 39, n. 1, p. 19-27, 2008.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). **ICH topic E2D Post approval safety data management**, London: International Conference on Harmonization, 2004.

_____. The European paediatric initiative: history of the paediatric regulation (EMA/17967/04). 2007. Disponível em: <www.emea.europa.eu/htms/human/paediatrics/regulation.htm>. Acesso em: 9 set. 2009.

FERREIRA, L. A. et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. **Revista de associação médica brasileira**, São Paulo, v. 58, n. 1, p. 82-87, 2012.

FERRER, A. P. S.; SUCUPIRA, A. C. S. L.; GRISI, S. J. F. E. Causes of hospitalization among children ages zero to nine years old in the city of São Paulo, Brazil. **Clinics**, São Paulo, v. 65, n. 1, p. 35-44, 2010.

FREIRE, C. C.; GIMENES, F. R. E.; CASSIANI, S. H. B. Análise da prescrição informatizada, em duas clínicas de um hospital universitário. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 37, p. 91-96, jan./jun. 2004.

GAÍVA, M. A. M.; PAIÃO, M. R. R. S. O ser criança: percepção de alunas de um curso de graduação em enfermagem. **Revista latino-americana de enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 7, n. 1, p. 75-83, jan. 1999.

GHALEB, M. A.; WONG, I. C. K. Medication errors in paediatric patients. **Archives of disease in childhood - education and practice edition**, London, v. 91, n. 1, ep. 20, 2006.

GONZALEZ-MARTIN, G.; CAROCA, C. M.; PARIS, E. Adverse drug reactions in hospitalised pediatric patients: a prospective study. **International journal of clinical pharmacology and therapeutics**, Munchen, v. 36, p. 530-533, 1998.

GRAVILOV, V. et al. Unlicensed and off-label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel. **The Israel medical association journal**, Ramat Gan, v. 2, p. 595-597, 2000.

HAWKEY, C. J. Review article: aspirin and gastrointestinal bleeding. **Alimentary pharmacology and therapeutics**, Oxford, v. 8, n. 2, p. 141-146, 1994.

HELMS, P. J. et al. Utility of routinely acquired primary care data for pediatric disease epidemiology and pharmacoepidemiology. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 6, n. 59, p. 684-690, 2005.

HEYWOOD, C. Uma história da infância: da idade média à época contemporânea no ocidente. Porto Alegre: Artmed, 2004. Resenha de: KUHLMANN Jr., M. **Cadernos de pesquisas**, São Paulo, v. 35, n. 125, p. 239-242, maio/ago. 2005.

HOREN, B.; MONTASTRUC, J. L.; LAPEYRE-MESTRE, M. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. **British journal of clinical pharmacology**, London, v. 54, p. 665-670, 2002.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO (HCFMRP-USP). **Melhores do estado**. 2011. Disponível em: <<http://www.hcrp.fmrp.usp.br/sitehc/informacao-alergia.aspx?id=173&ref=1&refV=12>>. 29 nov. 2011.

HSIEN, L. et al. Off-label drug use among hospitalised children: identifying áreas with the highest need for research. **Pharmacy world and science**, Heidelberg, v. 30, n. 5, p. 497-502, 2008.

IMPICCIATORE, P. et al. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and meta analysis of prospective studies. **British journal clinical pharmacology**, London v. 52, p. 77-83. 2001.

JOENVILLE-BÉRA, A. P.; BÉRA, F.; AUTRET-LECA, E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reactions? A prospective study. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 61, p. 231-236, 2005.

JOHNSON, T. N. The development of drug metabolizing enzymes and their influence on the susceptibility to adverse drug reactions in children. **Toxicology**, Amsterdam, v. 192, p. 37-48, 2003.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica e clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

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

KHDOUR, M. R. et al. Extent and nature of unlicensed an off-lavel medicine use in hospitalized children in Palestine. **International journal of clinical pharmacy**, Dordrecht, v. 33, n.4 p. 650-655, May. 2011.

KIMLAND, E. et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals – a nationwide study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 101, n. 7, p. 772-778, 2012.

KIMLAND, E.; ODLIND, V. Off-label drug use in Pediatric patients. **Clinical pharmacology and therapeutics**, New York, v.91, n.5, p. 796-801, 2012.

KOGAN, M. D. et al. Over-the counter medications use among US preschool-age children. **The journal of the american medical association**, Chicago, n. 272, p. 1025-1030, 1994.

KRAMER, S. **A política do pré-escolar no Brasil: a arte do disfarce**. 3. ed. Rio de Janeiro: Editora Dois Pontos, 1987.

LASS, J.; KAAR, R. et al. Drug utilisation pattern and off-label use of medicines in Estonian neonatal unit. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 67, n. 12, p. 1263-1271, 2011.

LASS, J.; IRS, A. et al. Off-label use of prescription medicines in children in outpatient setting in Estonia is common. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v. 20, p. 474-481, 2011.

LINDELL-OSUAGWU, L. et al. Off-label and unlicensed drug prescribing in three paediatrics wards in Finland and review of the international literature. **Journal of clinical pharmacy and therapeutics**, Oxford, v. 34, p. 277-287, 2009.

MARCOVITCH, H. Safer prescribing for children. **BMJ**, London, v. 331, p. 646-647, 2005.

MEINERS, M. M. M. A.; BERGSTEN-MENDES, G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? **Revista da associação médica brasileira**, São Paulo, v. 47, n. 4, p. 332-337, 2001.

MICROMEDEX® 2.0. 2011. Disponível em:
<http://www-thomsonhc-com.ez67.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/librarian>

MIYAKE, R. S.; REIS, A. G.; GRISI, S. Sedação e analgesia em crianças. **Revista da associação médica brasileira**, São Paulo, v. 44, n. 1, p. 56-64, 1998.

MORALES-CARPI, C. et al. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 66, n. 3, p. 315-320, mar. 2010.

MUKATTASH, T. et al. Healthcare professional experiences and attitudes on unlicensed/off-label paediatric prescribing and paediatric clinical trials. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 67, p. 449-461, 2011.

MULLA, H. et al. Variations in captopril formulations used to treat children with heart failure: a survey in United Kingdom. **Archives of disease in childhood**, London, v. 92, p. 409-411, 2007.

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

NETTO, A. A.; SIMAS, A. Z. Avaliação do uso do Método de Credé em maternidades da Grande Florianópolis. **Revista brasileira de oftalmologia**, Rio de Janeiro, v. 56, n. 6, p. 477-482, 1999.

NEUBERT, A. et al. The impact of unlicensed and off-label drug use on adverse drug reactions in pediatric patients. **Drug safety**, Auckland, v. 13, n. 27, p. 1059-1067, 2004.

NEUBERT, A. et al. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. **Pharmacological research**, London, v. 58, p. 316-322, 2008.

NISHIOKA, S. A.; SÁ, P.F.G. A agência nacional de vigilância sanitária e a pesquisa clínica no Brasil. **Revista da associação médica brasileira**, São Paulo, v. 52, n.01, p. 60-62, 2006.

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

O'DWYER, G. et al. Avaliação dos serviços hospitalares de emergência no estado do Rio de Janeiro. **Ciência e saúde coletiva**, Rio de Janeiro, v. 13, n. 5, p. 1637-1648, 2008.

OLSSON, J. et al. Paediatric drug use with focus on off-label prescriptions in Swedish outpatient care-a nationwide study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 100, p. 1272-1275, 2011.

PANDOLFINI, C.; BONATI, M. A literature review on off-label drug use in children. **European journal of pediatrics**, Berlin, v. 164, p. 552-558, 2005.

PANDOLFINI, C. et al. Italian Pediatric Off-label Collaborative Group, Off-label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. **Acta paediatrica**, Oslo, v. 3, n. 91, p. 339-347, 2002.

PAULA, C. S. et al. Uso off-label de medicamentos em crianças e adolescentes. **Revista brasileira de ciências farmacêuticas básica e aplicada**, Araraquara, v. 32, n. 2, p. 217-223, 2011.

PENNIE, R. Prospective study of antibiotic prescribing for children. **Canadian family physician**, Mississauga, v. 44, p. 1850-1856, 1998.

PETERLINI, M. A. S.; CHAUD, M. N.; PEDREIRA, M. L. G. Órfãs de terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas. **Revista latino-americana de enfermagem**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 88-95, 2003.

PHAN, H. et al. Off-label and unlicensed medication use and associated adverse drug events in a pediatric emergency department. **Pediatric emergency care**, Baltimore, v. 26, n. 6, p. 424-430, June 2010.

REFLECTION paper on better medicines for children: proposed regulatory actions in paediatric medicinal products. June 2002. Disponível em: <<http://pharmacos.eudra.org/F2/pharmacos/docs/Doc2002/june/overchild.pdf>>. Acesso em: 8 set. 2009.

RIORDAN, F. A. Use of unlabelled and off license drugs in children. Use of unlicensed drugs may be recommended in guidelines. **BMJ**, London, v. 320, p. 1210, 2000.

ROBERTS, R. et al. Pediatric Drug labeling. Improving the Safety and Efficacy of Pediatrics Therapies. **The journal of the american medical association**, Chicago, v. 290, n. 7, p. 905-911, Aug. 2003.

RUMEL, D.; NISHIOKA, S. A.; SANTOS, A. A. M. Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor. **Revista de saúde pública**, São Paulo, v. 40, n. 5, p. 921-927, 2006.

SALAZAR, J. C. Pediatric clinical trial experience: government, child, parent and physician's perspective. **The pediatric infectious disease journal**, Baltimore, v. 22, n. 12, p. 1124-1127, 2003.

SANTOS, B. S. et al. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 64, p. 1111-1118, 2008.

SANTOS, D. B. et al. Revisão sistemática de estudos descritivos sobre o uso de medicamentos em crianças hospitalizadas. **Revista brasileira de farmácia hospitalar e serviços de saúde**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 26-30, 2011.

SANTOS, J. D. F. As diferentes concepções de infância e adolescência na trajetória do Brasil. **Revista histedbr**, Campinas, n. 28, p. 224-238, dez. 2007.

SERAFIM, S. A. D. **Impacto na informatização na dispensação de medicamentos em hospital universitário**. 2005. 99 f. Dissertação (Mestrado em Medicina Social) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2005.

SHAH, S. S. et al. Off-label drug use in hospitalized children. **Archives of pediatrics & adolescent medicines**, Chicago, v. 161, p. 282-290, 2007.

SHIRKEY, H. Editorial comment: therapeutic orphans. **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village IL, v. 104, n. 3, p. 583, 1999.

SILVA, A. A. M. et al. Fatores de risco para hospitalização de crianças de um a quatro anos em São Luís, Maranhão, Brasil. **Cadernos de saúde pública**, Rio de Janeiro, v. 15, n. 4, p. 749-757, 1999.

SILVA, P. **Farmacologia básica e clínica**. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006.

SILVER, L. A Sobravime na CRAME. In: BONFIM, J. R. A.; MERCUCI, V. L. (Org.). **A construção da política de medicamentos**. São Paulo: Hucitec-Sobravime, 1997. p. 181-189.

SIMONS, A. B.; TIBBOEL, D. Pain perception development and maturation. **Seminars in fetal & neonatal Medicines**, Amsterdam, v. 11, p. 227-231, 2006.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE VIGILÂNCIA DE MEDICAMENTOS. A CONATEM e meio século de regulamentação. **Boletim Sobravime**, v. 27, p. 1-2, 1997.

STAFFORD, R. S. Regulating off-label drug use – rethinking the role of the FDA. **The new England journal of medicine**, Boston, v. 358, n. 14, p. 1338-1341, 2008.

STEINBROOK, R. Testing medications in children. **The new England journal of medicine**, Boston v. 347, p. 1462-1470, 2002.

STURKENBOOM, M. C. J. M. et al. Drug use in children: cohort study in three European countries. **BMJ**, London, v.24, n. 337, p.1-13, 2008.

TABARROK, A. From off-label prescribing towards a new FDA. **Medical hypotheses**, New York, v. 72, n. 1, p. 11-13, 2009.

't JONG, G. W. et al. A survey of the use of off-label and unlicensed drugs in a Dutch children's hospital. **American academy of pediatrics**, Elk Grove Village IL, v. 5, n. 108, p. 1089-1093, 2001.

't JONG, G. W. et al. Unlicensed and off-label drug use in a pediatric ward of a general hospital in the Netherlands. **European journal of clinical pharmacology**, Berlin, v. 4, n. 58, p. 293-297, 2002

TOBIN, J. R. Use of pharmaceuticals "Off-label" in the neonate. **Best practice & research. Clinical Anaesthesiology**, Amsterdam, v. 24, p. 451-460, 2010.

TURNER, S. et al. Unlicensed drug use on paediatric wards. **British medical journal**, London, v. 316, p. 343-345, 1998.

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

UFER, M.; KIMLAND, E.; BERGMAN, U. Adverse drug reactions and off-label prescribing for paediatric outpatients: a one-year survey of spontaneous reports in Sweden. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, Chichester, v. 13, p. 147-152, 2004.

US - FOOD AND DRUGS ADMINISTRATION. **History**. Disponível em: <<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/default.htm>>. Acesso em: 20 de agosto de 2011.

_____. Department of Health and Human Services. **Specific requirements on content and format of labeling for human prescription drugs**: revision of "pediatric use" subsection in the labeling: final rule. 1994. Disponível em:

<http://www.fda.gov/Cder/pediatric/pediatric_rule1994.htm>. Acesso em: 03 Agos. 2009.

_____. **Modernization Act**. Silver Spring, 1997.

_____. Department of Health and Human Services. **The pediatric exclusivity provision: January 2001 status report to congress**. Washington, 2001. Disponível em:

<<http://www.fda.gov/downloads/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/ucm049915.pdf>>. Acesso em: 20 Jun. 2010.

_____. **Pediatric exclusivity**: guidance for industry qualifying for pediatric exclusivity under section 505 A of the federal food, drug and cosmetic act. Silver Spring, 2007.

VALE, J. A.; PROUDFOOT, A. T. Paracetamol (acetaminophen) poisoning. **Lancet**, London, n. 346, p. 547-551, 1995.

WANNMACHER, L. A ética do medicamento: múltiplos cenários. OPAS/Ministério da Saúde. **Boletim uso racional de medicamentos**, v. 4, n. 8, 2007. Disponível em: <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n8_etica_medicamentos.pdf>. Acesso em: 26 jun. 2012.

WARD, R. M. et al. Criteria supporting the study of drugs in the newborn. **Clinical therapeutics**, New Jersey, v. 28, n. 9, p. 1385-1398, 2006.

WERTHEIMER, A. Off-label prescribing of drugs for children. **Current drug safety**, San Francisco, v. 6, n. 1, p. 46-48, 2011.

WILSON, J. T. An update on the therapeutic orphan. **Pediatrics**, Springfield v. 104, p. 585-590, 1999.

WONG, I. C. K. et al. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medications –a systematic review. **Drug safety**, Auckland, v. 27, p. 661-670, 2004.

WOO, T. M. Pediatric pharmacology update. Essential concepts for prescribing. **Advance for nurse practitioners**, King of Prussia, v. 12, n. 6, p. 22-28, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **How to investigate the use of medicines by consumers**. Geneva, 2004.

_____. **Promoting safety of medicines for children**. Geneva, 2007.

_____. **Who model formulary for children 2010: make medicines child size**. Geneva, 2010.

_____. **ATC/DDD index 2011**. 2011. Disponível em: <http://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Acesso em: 02 Jan. 2011.

_____. **Introduction to drug utilization research**. WHO International Working Centre for Drug Statistics Methodology. Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. Geneva, 2003.

_____. **La selección de medicamentos esenciales.** Ginebra, 1977. (Série Informe Técnicos, n.615).

_____. **Promoting safety of medicines for children.** Ginebra, 2007.

ZUPPA, A. F. et al. Drug utilization in the pediatric intensive care unit: monitoring prescribing trends and establishing prioritization of pharmacotherapeutic evaluation of critically ill children. **Journal of clinical pharmacology**, Thousand Oaks, v. 45, p. 1305-1312, 2005.

7. ANEXO

Anexo A

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 09 de junho de 2009

Ofício nº 1807/2009
CEP/MGV

Prezados Senhores,

O trabalho intitulado **“ESTUDO DA UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM CRIANÇAS HOSPITALIZADAS: ANÁLISE RETROSPECTIVA E OBSERVACIONAL”** foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 288ª Reunião Ordinária realizada em 08/06/2009 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 3679/2009.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimos Senhores

ANNA PAULA DE SÁ BORGES

LEONARDO REGIS LEIRA PEREIRA (Orientador)

Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP