

Gabriela Curbeti Becker¹
 Fernanda Rossatto Machado¹
 Denise Bueno²

PERFIL DE UTILIZAÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS EM CUIDADOS INTENSIVOS

PROFILE OF DRUG UTILIZATION IN PEDIATRIC PATIENTS IN
 INTENSIVE CARE

PERFIL DE LA UTILIZACIÓN DE FÁRMACOS EN PACIENTES
 PEDIÁTRICOS EN CUIDADOS INTENSIVOS

1. Programa de Residência
 Integrada Multiprofissional em
 Saúde - Hospital de Clínicas de
 Porto Alegre
 2. Universidade Federal do Rio
 Grande do Sul

RESUMO

Analisar o perfil de utilização de medicamentos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital universitário. Estudo transversal, retrospectivo e observacional, onde foram avaliados 174 pacientes menores de 18 anos, que estiveram internados pelo menos 24 horas na UTIP. Os medicamentos prescritos foram classificados quanto ao seu uso como aprovados, *off-label* (OL) e não licenciados (NL) e de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). A comparação dos medicamentos nas faixas etárias foi realizada através do teste de Kruskal-Wallis para os medicamentos NL, e os medicamentos OL e aprovados foram comparadas através do teste de análise de variância com um nível de significância de 0,05. A faixa etária lactente foi a mais prevalente (46,55%) assim como o gênero masculino (54,60%). O pós-operatório (43,10%) foi a principal causa de internação na UTIP. Foram analisados 1939 itens de prescrição, com média de $11,15 \pm 5,88$ medicamentos por paciente. Os fármacos mais frequentes foram os atuantes no sistema nervoso (grupo N). Do total de itens foram 47,94% de medicamentos de uso OL, 39,5% de uso aprovado, 6,4% de uso NL e 6,2% de uso OL e NL concomitantemente. Não houve diferença estatística entre os medicamentos aprovados, NL e OL dentro das faixas etárias. Os resultados confirmam a alta prevalência dos usos OL e NL de medicamentos em UTIP, o que está de acordo com estudos encontrados na literatura, confirmando a necessidade de que mais pesquisas sejam realizados nesta área.

Palavras-chave: Pediatria; Unidades de Terapia Intensiva; Uso de medicamentos.

ABSTRACT

To analyze the profile use of medications in the pediatric Intensive Care Unit (PICU) of a university hospital. Cross-sectional, retrospective, observational study, which evaluated 174 patients younger than 18 years who were hospitalized at least 24 hours in the hospital's PICU. The prescription drugs were classified according to their use in children as approved, off-label (OL) and unlicensed (UL), and also according to the classification *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). The comparison of drugs in age groups was performed using the Kruskal-Wallis test for the UL drugs, and OL medicines and approved were compared by ANOVA One-Way with a significance level of 0.05. Of the analyzed patients 54.60% were male and the age group infant was the most prevalent (46.55%). The postoperative (43.10%) was the leading cause of hospitalization in the PICU. There were analyzed 1939 prescription items, averaging 11.15 ± 5.8 drugs per patient. The most frequently prescribed drugs were active in the nervous system (N group). It was observed that the total number of items were 47.94% of OL use, 39.5% of approved use, 6.4% of UL use and 6.2% of OL use and UL concomitantly. There was no statistical difference between the approved drugs, UL and OL within the age groups. The results confirm the high prevalence of OL and UL drugs in PICU uses, which is in according with studies found in the literature, confirming the need for more studies be conducted in this area.

Keywords: Pediatrics; Intensive care units; Drug Utilization.

Recebido em: 28/04/16

Aceito em: 29/06/16

Autor para Correspondência:
 Gabriela Curbeti Becker
 Hospital de Clínicas
 de Porto Alegre
 E-mail:
 gabriela.bckr@gmail.com

RESUMEN

Analizar el perfil de utilización de medicamentos en de la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) de un hospital universitário. Estudio transversal, retrospectivo y observacional, donde se evaluó 174 pacientes menores de 18 años, que han permanecido internados al menos 24 horas en la UCIP. Los

medicamentos prescritos fueron clasificados cuanto a su uso como aprobados, *off-label* (OL) y no licenciados (NL) y de acuerdo a la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC). La comparación de las drogas en los grupos de edad se realizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis para los medicamentos NL, y el OL y medicamentos aprobados se compararon mediante análisis de varianza con un nivel de significación de 0,05. El sexo masculino (54,60%) y el edad infante fueron la más frecuente (46,55%). El postoperatorio (43,10%) fue la principal causa de hospitalización en la UCIP. Fueron analizados 1939 artículos recetados, con un promedio $11,15 \pm 5,88$ medicamentos por paciente. Los fármacos más frecuentes fueron los activos en el sistema nervioso (grupo N). Se observó que el número total de elementos fueron 47,94% de uso OL, el 39,5% de uso aprobado, el 6,4% de uso NL y el 6,2% de uso OL y NL concomitantemente. No hay diferencia estadística entre los fármacos aprobados, NL y OL dentro de los grupos de edad. Los resultados confirman la alta prevalencia de usos OL y NL de medicamentos en UCIP, que esta de acuerdo con los estudios en la literatura, lo que confirma la necesidad que se realicen más estudios.

Palabras Clave: Pediatría; Unidades de Cuidados Intensivos; Utilización de medicamentos.

INTRODUÇÃO

Estudos de utilização de medicamentos em crianças não são comuns, apesar da sua importância para a melhoria das prescrições médicas, no planejamento de serviços farmacêuticos e na identificação de problemas relacionados a medicamentos¹. Há mais de 35 anos, o termo "órfãos terapêuticos" foi usado para descrever as crianças, devido ao fato de, freqüentemente, não serem incluídas em ensaios clínicos para o desenvolvimento de novos fármacos^{2,3}. A escassez de ensaios clínicos em crianças deve-se, por um lado, à falta de interesse comercial da indústria farmacêutica por esta população e, por outro lado, deve-se à dificuldade de pesquisa na população pediátrica, cujas barreiras têm sido fundamentalmente de cunho ético e metodológico⁴.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) criou uma lista modelo de medicamentos essenciais para crianças, que é revisada e atualizada periodicamente. Apesar da existência dessa lista, a mesma continua incompleta e insatisfatória, devido à falta de formulações adequadas para crianças no mundo e a escassez de evidências disponíveis⁵. No Brasil, os medicamentos são regularizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), mas não existe uma política específica para o registro de medicamentos para crianças⁶.

A prescrição de medicamentos em pediatria segue os mesmos critérios da adotada para adultos, embora haja mais particularidades e muitas vezes evidências insuficientes para garantir riscos e benefícios⁷. Dessa forma, fatores como idade, estatura, massa corporal e estágio de desenvolvimento influenciam na resposta farmacológica nestes pacientes⁸. As evidências de mudanças mais significativas são observadas em relação à farmacocinética¹. Algumas situações ao longo da história mostraram que a resposta fisiológica das crianças a alguns fármacos difere dos adultos. Um exemplo é o uso de cloranfenicol em neonatos podendo resultar na síndrome do bebê cinzento, o desenvolvimento de severo dano cerebral relacionado com hiperbilirrubinemia com o uso de sulfonamidas e arritmia cardíaca devido ao uso de cisaprida no tratamento de refluxo gastrointestinal. Todos estes exemplos de efeitos não são observados quando adultos utilizam os mesmos medicamentos¹⁹.

Em razão disso, não é possível a extrapolação de dados provenientes de estudos de medicamentos com evidências realizados apenas na população adulta, embora na prática clínica, as crianças sejam freqüentemente submetidas à terapia com esses medicamentos, configurando-se assim o uso *off-label* (OL) e/ou não licenciado (NL) de medicamentos⁷. As prescrições de medicamentos de uso OL ou NL não significam que estas sejam incorretas, mas indicam que as avaliações e evidências exigidas pelas autoridades sanitárias sobre o medicamento não estão disponíveis ou não são suficientes para estarem em sua ficha técnica^{4,9}.

As Unidades de Terapia Intensiva são destinadas a prestar uma assistência completa a pacientes gravemente enfermos. Nesta área da saúde, são adquiridos embasamentos científicos para prestar uma assistência qualificada e restabelecer a condição de saúde das crianças, organizar e estruturar a unidade e os profissionais que ali atuam¹⁰. O quadro clínico complexo desses pacientes altera as funções fisiológicas, o que leva à necessidade da utilização de recursos tecnológicos e uma grande variedade de medicamentos. Alguns aspectos merecem que uma atenção seja voltada para estes pacientes, como: ajuste de dose do medicamento para pacientes com funções hepática e renal alteradas, monitoramento e

prevenção de interações medicamentosas e reações adversas, verificação de compatibilidade devido à extensa lista de medicamentos intravenosos utilizados, assim como prevenção e tratamento de infecções¹¹.

Estudos de utilização de medicamentos em crianças são, predominantemente, originários de instituições localizadas em países desenvolvidos. No Brasil, essas pesquisas são menos freqüentes e poucas são as que avaliam a prevalência de uso de medicamentos em unidades de terapia intensiva⁷. Devido a isso, o objetivo deste estudo é descrever o perfil de utilização de medicamentos em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de um hospital universitário do sul do Brasil.

METODOLOGIA

Estudo com delineamento transversal e descritivo, através da análise retrospectiva dos prontuários eletrônicos dos pacientes que estiveram internados na UTIP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) durante o ano de 2014. Para a avaliação da utilização de medicamentos, a amostra estudada foi constituída de 174 pacientes que foram escolhidos de forma aleatória por conveniência, com idade entre 0 e 18 anos, internados na UTIP do HCPA de janeiro a dezembro de 2014. O cálculo da amostra foi realizado pelo programa WINPEPI versão 11.43, considerando que houveram 484 internações na UTIP em 2013. Baseado na literatura houve a análise destes dados obedecendo a um intervalo de confiança de 95%, um erro de 7% e proporção de 67% de uso de pelo menos um medicamento NL e 86% de uso de ao menos um medicamento OL⁷. Foram avaliadas 24 horas da prescrição do primeiro dia de internação de cada paciente na UTIP. Os critérios de exclusão foram: pacientes reinternados no período do estudo e que já haviam sido avaliados anteriormente, pacientes com período de internação inferior a 24 horas e pacientes internados na UTIP há mais de um ano.

A coleta das informações foi realizada em instrumento previamente elaborado. Para a análise das prescrições, contou-se com um sistema informatizado que permite acesso à prescrição do paciente e ao seu prontuário eletrônico.

Os medicamentos foram registrados utilizando a Denominação Comum Brasileira e categorizados de acordo com a classificação *Anatomical Therapeutic Chemical classification system* (ATC), classificação adotada pela Organização Mundial de Saúde para enquadrar todos os tipos de fármacos de acordo com o órgão ou sistema de atuação e suas propriedades químicas, farmacológicas e terapêuticas¹². Para avaliação da utilização dos medicamentos aprovados, OL ou NL, foram consultadas, prioritariamente, informações contidas no Bulário Eletrônico da ANVISA¹³, e caso não fossem encontradas informações sobre o medicamento nesta fonte, foram consultadas informações da fonte terciária *DRUG-DEX System – Micromedex*¹⁴. Foram verificados os medicamentos prescritos não selecionados pela Comissão de Medicamentos do HCPA. Foram excluídas do estudo as prescrições de medicamentos de uso tópico, soluções para reposição volêmica, soluções de reposição eletrolítica, nutrição parenteral, hemoderivados e oxigênio como em outros estudos¹⁷.

Os medicamentos foram classificados quanto ao seu uso em crianças como aprovados, NL e de uso OL, de acordo com os critérios: a) aprovados: medicamentos aprovados para uso em crianças; b) NL: preparações extemporâneas preparadas no hospital e/ou medicamentos que a segurança e eficácia na população pediátrica ainda não tenham sido

estabelecidas; c) OL: medicamentos com alguma restrição de uso ou contra-indicação a uma determinada faixa etária, medicamentos onde a prescrição mostrou discrepância entre a informação da licença do produto para: indicação, idade, dose, frequência e/ou via de administração^{17,15}. Alguns foram classificados por mais de uma razão.

Para a caracterização dos pacientes foram coletados os dados de tempo de internação, etnia, cidade de origem, financiamento utilizado na internação, características antropométricas, sexo e idade. As faixas etárias pediátricas foram categorizadas de acordo com a Agência de Medicamentos Européia, que as classifica como: a) neonatos: de 0 a 27 dias; b) lactentes: de 28 dias a 23 meses; c) crianças: de 2 a 11 anos; d) adolescentes: de 12 a 18 anos¹⁶.

A tabulação dos dados foi realizada em planilha no software Excel®. Foi realizada a análise dos resultados, bem como a comparação de prevalências entre grupos, de acordo com as suas características. Para comparação entre grupos, a proporção foi calculada pela razão dos medicamentos pelo total de medicamentos prescritos. O teste de Shapiro-Wilk para testar a normalidade foi significativo para a proporção de medicamentos NL, sendo então um teste não paramétrico de Kruskal-Wallis. As variáveis de medicamentos OL e aprovados foram comparadas através do teste de análise de variância (ANOVA One-Way). O nível de significância foi de 0,05 e o software utilizado foi o *Statistical Package for the Social Sciences – SPSS* versão 18.

De acordo com as exigências contidas na Resolução nº 466 de 2012, este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do HCPA, com projeto sob número 15-0183.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Foram analisadas as prescrições de 174 pacientes no período de Janeiro a Dezembro de 2014. De acordo com a distribuição em três faixas etárias, 46,55% dos pacientes eram lactentes, 38,50% crianças e 14,95% adolescentes, sendo 54,60% do sexo masculino e 45,40% do sexo feminino. A distribuição dos pacientes segundo gênero e peso está representado na Tabela 1. Da amostra analisada, 122 pacientes apresentavam em seus prontuários eletrônicos a medida da altura, representando uma média de 94,11 ± 38,59 cm, e 117 pacientes apresentavam dados de superfície corporal, representando uma média de 0,70 ± 0,44 m².

Tabela 1: Distribuição dos pacientes pediátricos segundo idade, sexo e mediana de peso.

Faixa Etária	Feminino		Masculino		Total		Peso (kg)
	N	%	N	%	N	%	
Lactentes (28 dias a 23 meses)	38	21,84	43	24,71	81	46,55	6,9 (1,68 – 11,55)
Crianças (2 a 11 anos)	33	18,96	34	19,54	67	38,50	18,9 (8,89 – 35)
Adolescentes (12 a 18 anos)	8	4,60	18	10,35	26	14,95	46,0 (34,3 – 62,3)
Total	79	45,4	95	54,60	174	100,0	

A idade dos pacientes variou de 28 dias a 16 anos e 9 meses de idade, com média de 4,57 ± 4,85 anos (mediana: 2 anos). A etnia predominante dos pacientes foi a raça branca com 87,36%, seguida da negra com 6,32% e da parda com 6,32%.

A distribuição dos pacientes analisados conforme suas cidades de residência foi: 27,58% residentes em Porto Alegre, 33,91% da região metropolitana de Porto Alegre, 36,78% do interior do estado do Rio Grande do Sul e 1,73% do interior do estado de Santa Catarina.

O tempo de internação dos pacientes pediátricos na UTIP variou entre 1 e 187 dias de internação, com média de 10 ± 21 dias (mediana: 4 dias). O tipo de financiamento utilizado nas internações foi 95,97% público e 4,02% através de convênios de saúde. Em relação a causa de internação se observou que o pós-operatório (43,10%) foi o mais prevalente, seguido das afecções do sistema respiratório (31,60%), afecções do sistema cardíaco (4,02%), afecções do sistema renal (4,02%), septicemia (4,02%), afecções do sistema hepato-biliar (4,02%), afecções do sistema nervoso (3,46%), afecções do sistema digestivo (3,46%) e afecções dos sistema hematológico (2,30%).

MEDICAMENTOS E PRESCRIÇÕES

O presente estudo avaliou 174 prescrições, totalizando 1939 itens de prescrição analisados, sendo analisados 169 fármacos diferentes envolvendo 227 apresentações de formas farmacêuticas diferentes, com média de 11,15 ± 5,88 itens por paciente (faixa: de 1 até 33, mediana: 10). Os fármacos mais frequentes nas prescrições estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Medicamentos mais prescritos na UTIP na amostra estudada.

Medicamento	Nº itens de prescrição	%*
Dipirona	158	8,10
Paracetamol	130	6,66
Midazolam	94	4,81
Fentanila	75	3,85
Morfina	69	3,54
Omeprazol	62	3,18
Ondansetrona	62	3,18
Cetamina	55	2,82
Furosemida	55	2,82
Metoclopramida	55	2,82

* Percentuais sobre número total de itens prescritos (n=1944).

A Figura 1 apresenta os itens de prescrição divididos nos grupos terapêuticos do sistema de classificação ATC. Os fármacos mais frequentemente prescritos foram os atuantes no sistema nervoso (grupo N), por exemplo, dipirona, fármacos para o sistema digestivo e metabolismo (grupo A), por exemplo, omeprazol, e os anti-infecciosos de uso sistêmico, por exemplo, vancomicina. É importante salientar que não fizeram parte desta análise os dimenidrinato e dimenidrinato associado à piridoxina, devido ao fato de não possuírem classificação ATC.

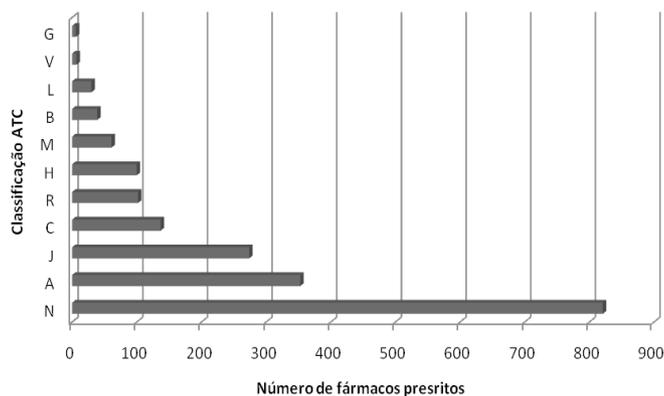


Figura 1: Distribuição dos medicamentos prescritos por grupo terapêutico ATC. *A: sistema digestivo e metabolismo; B: sangue e órgãos hematopoiéticos; C: sistema cardiovascular; G: sistema genito-urinário e hormônios sexuais; H: preparados hormonais sistêmicos; J: anti-infecciosos de uso sistêmico; L: antineoplásicos e agentes imunomoduladores; M: sistema musculo-esquelético; N: sistema nervoso; R: sistema respiratório; V: Vários.

Foram prescritos 784 medicamentos de uso conforme orientação: "conforme orientação médica", "se necessário", "se dor ou febre" e "se náuseas ou vômitos". Em relação ao uso "conforme orientação médica" foram prescritos 290 fármacos entre estes o midazolam (17,58%), fentanila (14,48%) e cetamina (12,41%). No que se refere ao uso "se necessário" foram prescritos 143 fármacos dentre eles o paracetamol (16,09%), difenidramina (9,09%) e dipirona (8,39%). Quanto à prescrição com orientação de uso "se náuseas ou vômitos" e "se cólicas" foram prescritos 95 fármacos entre eles metoclopramida (42,10%), ondansetrona (37,89%) e dimenidrinato (8,42%). Já em relação aos 256 itens prescritos com orientação "se dor" ou "se febre" os fármacos mais frequentes foram dipirona (42,18%), paracetamol (37,50%) e morfina (7,42%).

As vias de administração de medicamentos mais utilizados durante a internação dos pacientes internados na UTIP foram a intravenosa (63,35%), seguida da administração via oral (17,58%), administração via sonda (12,55%) e administração via gastrostomia (2,92%). As demais vias de administração - que tiveram menos de 2% de uso cada - somaram 3,57% ao total.

Uso OL, NL e de medicamentos não padronizados

Foram analisados no total 1939 itens prescritos, pois para quatro medicamentos (coenzima Q10, isoleucina, terlipressina, valina - prescrita duas vezes) não foi possível realizar a avaliação em relação ao uso devido à ausência de informações nas fontes consultadas. A prevalência observada sobre o total de itens foram 47,94% de medicamentos de uso OL, 39,5% de uso aprovado, 6,4% de uso NL e 6,2% de uso OL e NL concomitantemente. Dos pacientes observados, 99,43% tiveram prescrição de pelo menos um medicamento OL, e 29,88% dos pacientes tiveram a prescrição de pelo menos um medicamento NL.

A tabela 3 mostra a distribuição das prevalências de prescrição por faixa etária, não havendo diferença estatística entre os medicamentos aprovados, NL e OL dentro das faixas etárias.

Tabela 3: Distribuição das prevalências de prescrição por faixa etária.

Classe de medicamentos	Faixa etária			p<0,05
	28 dias – 23 meses (n=78)	2 – 11 anos (n=66)	12 – 18 anos (n=30)	
Aprovados	289	309	167	0,161
Não licenciados	78	107	59	0,546
Off-label	453	405	190	0,271
Total de itens prescritos	797	756	391	

De acordo com as razões para classificação de uso OL, a mais frequente foi a dose (45,58%), seguida pela via de administração (30,48%), contraindicação de uso para determinada faixa etária (24,69%) e restrição de uso (22,79%). Dos 1048 itens classificados como de uso OL, 248 destes foram classificados por mais de uma razão, sendo a associação entre dose e via de administração a mais prevalente (32,66%). A indicação do uso dos medicamentos não foi analisada neste estudo, devido ao fato de que algumas informações necessárias para esta classificação estavam subregistradas nos prontuários dos pacientes analisados. Para os medicamentos classificados como NL, a razão mais frequente foi a ausência de dados de segurança e eficácia na população pediátrica (73,03%), seguida de manipulação de formulações extemporâneas (31,46%). Dos 244 itens classificados como NL, 12 destes foram classificados por mais de uma razão - ausência de dados de segurança e eficácia na população pediátrica e manipulação de formulações extemporâneas.

Modificações de medicamentos da forma sólida para forma líquida (preparações extemporâneas), preparadas no hospital foram

necessárias para 84 (4,31%) itens de prescrição. Destes medicamentos os mais frequentes incluíam: topiramato (19,05%), clobazam (8,34%), espirolactona (7,14%), ácido ursodesoxicólico (4,76%) e fenitoína, furosemida e lamotrigina (3,57%).

Os dez medicamentos mais prescritos de forma OL foram: dipirona, paracetamol, omeprazol, metoclopramida, hidrato de cloral, midazolam, fentanila, salbutamol, fenobarbital e ibuprofeno, somando 42,65% do total. Entre os itens classificados como NL estão a morfina (25,46%), noradrenalina (15,73%), ácido ursodesoxicólico (6,0%), topiramato (6,0%), cefazolina (4,49%), clobazam (2,62%), espirolactona (2,24%), hidralazina (1,87%), anfotericina b e anlodipina (1,50%).

A análise também demonstrou que a maior parte dos fármacos prescritos pertencia a lista de medicamentos selecionados pelo hospital, com exceção de 11 medicamentos que não faziam parte desta lista, sendo eles: ácido tranexâmico, budesonida aquosa nasal, coenzima Q 10, escitalopram, isoleucina, levocarnitina, montelucaste de sódio, oxcarbazepina, riboflavina, salmeterol + fluticasona e valina.

DISCUSSÃO

O presente estudo obteve como principal causa de internação dos pacientes na UTIP o pós-operatório (43,10%) o que difere de outros estudos¹⁷. A segunda principal causa de internação são afecções relacionadas ao sistema respiratório (31,60%) que são uma das principais causas de mortalidade em crianças e que requerem um alto custo associado¹⁷.

A média de medicamentos prescritos por paciente foi de 11,15 itens, valor maior do que observada em outros estudos^{14,18}. Este alto número de itens por paciente caracteriza a polifarmácia, ou seja, o uso de cinco ou mais medicamentos concomitantemente¹⁹. Contribuíram para este alto número alguns itens prescritos conforme alguma orientação como os analgésicos e antieméticos relacionados com o uso "se necessário", "se dor" ou "se náuseas" que foram observados com grande frequência neste estudo. Outro fator que contribui para a polifarmácia encontrada é que se trata da análise de prescrições do primeiro dia de internação na UTIP, período este em que os pacientes encontram-se em processo de estabilização, como por exemplo, no pós-operatório cirúrgico. Pode-se considerar que essa prática é comum em ambiente de UTIP, devido à gravidade clínica dos pacientes^{4,7}.

Em relação aos grupos terapêuticos classificados de acordo com a ATC, o grupo mais prescrito foi o dos fármacos para o sistema nervoso (grupo N) assim como observado por Kimland *et al*²⁰ que analisou em seu estudo 2947 pacientes de unidades pediátricas gerais. Isso se deve ao fato que os cinco medicamentos mais prescritos (dipirona, paracetamol, midazolam, fentanila e morfina) são pertencentes a este grupo. O alto número de prescrição de fármacos do grupo N também pode ser explicado pela necessidade de analgesia e sedação dos pacientes internados na UTIP, devido ao crítico estado de saúde em que se encontram, sendo o perfil de prescrição coerente com os motivos de internação.

Os fármacos do grupo A (sistema digestivo e metabolismo) foram o segundo grupo terapêutico mais prescrito e essa alta frequência de prescrição pode ser atribuída ao elevado número de medicamentos antieméticos prescritos, como a ondansetrona e metoclopramida. Pode-se associar o alto número de fármacos deste grupo devido à polifarmácia, que acaba requerendo fármacos que atuem na proteção do sistema digestivo, como o omeprazol, medicamento que apresentou uma alta prevalência de prescrição neste estudo.

A via de administração mais frequente utilizada neste estudo foi a intravenosa (63,35%), via oral (17,58%), via sonda (12,55%) e via gastrostomia (2,92%). Esta mesma proporção foi encontrada por Dos Santos *et al* que observou o uso da via intravenosa em 37,8%, seguida da via oral em 37,1% e das demais vias em 13%. O uso da via intravenosa foi alto neste estudo o que pode ser justificado devido ao fato de que trata-se de pacientes em cuidados intensivos que muitas vezes estão sedados ou que podem apresentar dificuldade de deglutição e por isso ocorre a escolha da via intravenosa.

A dipirona foi o medicamento mais prescrito como um todo neste estudo e também foi o medicamento mais classificado como de uso OL.

Outros estudos conduzidos em hospitais brasileiros observaram uma ampla utilização deste medicamento na população pediátrica^{1,18}. Este medicamento é muito utilizado para analgesia pós-operatória, o que é coerente com a causa de internação mais observada neste estudo, e também como antipirético em casos de febre refratária a outros antitérmicos¹. A via intravenosa foi a via de administração mais utilizada nos pacientes avaliados, entretanto existem outras formas farmacêuticas que podem ser usadas por outras vias como formulações orais líquidas, supositórios e comprimidos. A utilização em larga escala da dipirona deve ser desencorajada, pois seu uso está associado com agranulocitose, trombocitopenia, hipotermia e hipersensibilidade¹⁸.

De acordo com as orientações, em pacientes menores de 3 meses e com menos de 5 Kg, a dipirona deve ser administrada pela via intramuscular¹⁸. Neste estudo, a dipirona injetável foi administrada através da via intravenosa em 100% das vezes que foi prescrita, mesmo em pacientes menores de 3 meses ou pesando menos de 5 Kg, configurando seu uso OL. Seu uso por uma via diferente da recomendada foi observado em outro estudo⁴.

Quanto aos medicamentos NL, a prevalência mais alta ocorreu em relação à "segurança e eficácia ainda não estabelecidas" e o medicamento mais prescrito com essa classificação foi a morfina, assim como em outros estudos^{7,18}. Isso demonstra a necessidade de ensaios clínicos e estudos envolvendo a população pediátrica, principalmente dos medicamentos que já são utilizados na rotina hospitalar, a fim de garantir que a prescrição desses medicamentos sejam baseadas em evidências de segurança e eficácia^{18,21}.

Neste estudo, foi observado o uso de sonda nasoentérica, sonda nasogástrica ou via gastrostomia como via de administração de medicamentos. As preparações extemporâneas do estado sólido são necessárias para administração via sonda. A utilização destas preparações aumenta o risco de oclusão causado por partículas de medicamentos, o que causa prejuízo ao paciente²². Estas preparações são necessárias devido à dificuldade ou incapacidade de deglutição dos pacientes⁹. Verificou-se que para 4,31% dos itens prescritos foi necessária a modificação da forma sólida para a forma líquida com o intuito de facilitar a administração, resultado muito semelhante encontrado por Dos Santos *et al*¹ para uma unidade de pediatria geral e resultado maior do que observado por Ferreira *et al*⁷ em uma UTIP.

As formas farmacêuticas sólidas representam a maioria dos medicamentos com posologia inadequada para a população pediátrica, sendo necessária a preparação de uma solução extemporânea a partir da forma sólida para a obtenção da dose adequada ao paciente. Isso ocorre devido à carência de formulações adequadas para o uso pediátrico e representa um risco, uma vez que para a produção das soluções extemporâneas são necessários cálculos para a utilização da dose adequada, além das perdas associadas ao desperdício de medicamentos, passando pela ausência de informações sobre biodisponibilidade, estabilidade física, química e microbiológica até a possível falta de efetividade terapêutica dessas formulações^{7,23}.

A razão mais prevalente para esta classificação dos medicamentos OL - a dose, também foi observada em outros estudos^{7,18}. O ajuste da dose dos medicamentos leva em consideração, na maioria das vezes, o peso ou superfície corporal dos pacientes pediátricos. A prática comum em ajustar a dose de acordo com o peso ou superfície corporal pode fazer com que a prescrição fique fora das orientações recomendadas, levando então a classificação do uso em OL devido a dose¹⁵. Para os medicamentos classificados como NL, a razão mais frequente foi a ausência de dados de segurança e eficácia na população pediátrica (73,03%), seguida de manipulação de formulações extemporâneas (31,46%), resultados semelhantes observados em outros estudos^{7,15}.

Em relação aos medicamentos não selecionados, os medicamentos prescritos corresponderam a menos de 1% do total de medicamentos. A baixa prevalência de medicamentos não selecionados é considerada desejável na UTIP, pois estes medicamentos não são mantidos em estoque, exigindo um prazo para sua aquisição, o que não é compatível com a urgência exigida pela maior parte dos pacientes em cuidados intensivos. A utilização de medicamentos não selecionados favorece o uso NL ou OL de medicamentos e o desencadeamento de eventos não esperados²⁴.

É importante salientar que alguns medicamentos como ácido fólico injetável, bupivacaína, coenzima Q₁₀ hidrato de cloral xarope, levocarnitina, octreotida, riboflavina, sulfato de zinco, vitamina B6 e vitamina K intravenosa, no momento da análise, não possuíam informações ou estas não estavam disponíveis no Bulário Eletrônico da ANVISA¹³, fazendo-se necessária a consulta das informações para classificação do uso destes fármacos na fonte terciária *DRUG-DEX System – Micromedex*¹⁴, fato que dificulta a consulta às informações sobre os medicamentos por profissionais prestadores de serviços de saúde que não possuem acesso a esta última fonte.

Na tabela 4, são apresentados os dados do presente estudo e de outros estudos brasileiros e um estudo chileno realizados em unidades hospitalares pediátricas intensivas, em relação ao uso de medicamentos OL, NL e aprovados. A partir dos dados compilados na tabela, pode-se observar uma heterogeneidade dos resultados o que dificulta a comparação do presente estudo com os apresentados. Os dados do atual estudo reforçam o referencial bibliográfico consultado no relato sobre a alta porcentagem de pacientes pediátricos que recebem pelo menos um medicamento OL e/ou NL durante a internação hospitalar. A falta de apresentações farmacêuticas adequadas para uso pediátrico justifica a realização de estudos de avaliação e eficácia visando à segurança na utilização destes medicamentos.

A variação observada nos resultados expostos pode ser consequência das diferentes metodologias empregadas, critérios de classificação e fontes de informações utilizadas, o que dificulta a comparação entre os estudos. O número de medicamentos OL e NL encontrados neste estudo também se deve ao fato que as fontes utilizadas como consulta foram diferentes dos referenciais práticos utilizados na rotina hospitalar. A falta de consenso nas definições de uso de OL e NL, o tamanho amostral limitado, a análise de apenas um dia de internação dos pacientes pediátricos, a obtenção dos dados dos pacientes a partir de seus prontuários eletrônicos, a falta de acesso ao prontuário físico e a utilização de uma fonte prioritária de consulta para verificação de critérios de aprovação dos fármacos foram os principais fatores limitantes deste estudo. Cabe salientar que os medicamentos prescritos com alguma orientação como "se necessário", "se dor", "se febre" e "conforme orientação médica" indicam uma utilização eventual, o que pode impactar em um número de medicamentos OL, NL ou aprovados superestimado.

Tabela 4: Comparação dos dados referentes ao uso aprovado, não licenciado (NL) e *off-label* (OL) dos medicamentos entre diversos estudos.

Autor	Presente estudo	Blanco-Reina et al ⁴	Carvalho et al ²⁵	Ferreira et al ⁷	Carvalho et al ¹⁵
Origem do estudo	Brasil	Chile	Brasil	Brasil	Brasil
Ano do estudo	2015	2015	2012	2012	2003
Unidade analisada*	UTIP	UTIN e UTIP	UTIN	UTIP	UTIP
Prescrições Aprovadas (%)	39,50	-	64,8	62,5	40
Prescrições OL (%)	47,94	52,0	27,7	23,4	49,5
Prescrições NL (%)	6,4	5,0	7,5	12,6	10,5
Crianças recebendo prescrições OL e/ou NL	99,43	89,0	78,7	86,0	88

*UTIP - Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica; UTIN - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal.

O uso dos medicamentos OL e NL de medicamentos não são considerados inapropriados e representam freqüentemente a terapia mais racional para o paciente, desde que sejam baseados em evidências científicas e em guias de práticas atuais. Existe a necessidade de estudos envolvendo a população pediátrica para que se possa garantir a segurança e a eficácia dos medicamentos utilizados nestes pacientes¹⁸.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo confirmam a alta prevalência dos usos OL e NL de medicamentos em UTIP, o que está de acordo com estudos encontrados na literatura, confirmando a ausência de medicamentos que contemplem na totalidade os tratamentos necessários para os pacientes pediátricos revelando a necessidade de que mais estudos sejam realizados nesta área para garantir a segurança e eficácia dos fármacos utilizados e ao desenvolvimento de novas formas farmacêuticas adequadas para o público pediátrico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dos Santos L, Heineck I. Drug utilization study in pediatric prescriptions of a university hospital in southern Brazil: off-label, unlicensed and high-alert medications. *Farm Hosp*, 2012, 36(4): 180-186.
2. Shirkey, H. Therapeutic Orphans. *Pediatrics*, 1999, 104(3):583-584.
3. Gomes VP, Silva KM, Chagas SO, et al. Off-label and unlicensed utilization of drugs in a Brazilian pediatric hospital. *Farm Hosp*. 2015, 39(3):176-180.
4. Blanco-Reina E, Medina-Claros AF, Vega-Jimenez MA, et al. Utilización de fármacos en niños en cuidados intensivos: estudio de las prescripciones off-label. *Med Intensiva*, 2015.
5. Coelho HLL, Rey LC, Medeiros MSG, et al. A critical comparison between the World Health Organization list of essential medicines for children and the Brazilian list of essential medicines (Rename). *J Pediatr (Rio J)*, 2013, 89(2):171-178.
6. De Souza Jr AS, dos Santos DB, Rey LC, Medeiros MG, Vieira MG, Coelho HLL. Off-label use and harmful potential of drugs in a NICU in Brazil: A descriptive study. *BMC Pediatrics*, 2016, 16:13.
7. Ferreira LA, Ibiapina CC, Machado MGP. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Rev Assoc Med Bras*, 2012, 58(1): 82-87.
8. Loureiro CV, Néri EDR, Dias HI, et al. Uso de medicamentos off-label ou não licenciados para pediatria em hospital público brasileiro. *Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde São Paulo*, 2013, 4(1):17-21.
9. Lee JL, Redzuan AM, Shah NM. Unlicensed and off-label use of medicines in children admitted to the intensive care units of a hospital in Malaysia. *Int J Clin Pharm*, 2013, 35: 1025-1029.
10. Piva PJ, Garcia PCR. Medicina intensiva em pediatria, 1ª edição. Rio de Janeiro, *Revinter*, 2005:983.
11. Kim JM, Park SJ, Sohn YM, et al. Development of clinical pharmacy services for intensive care units in Korea. *Springer Plus*, 2014, 3(34): 1-7.
12. WHO. World Healthy Organization. Disponível em: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/. Acesso em 01 de Outubro de 2015 às 14:00 horas.
13. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário Eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp. Acesso em 03 de Outubro de 2015 às 10:00 horas.
14. Micromedex Healthcare Series. *DRUG-DEX System*®. Disponível em: <http://www-micromedexsolutions-om.ez45.periodicos.capes.gov.br/micromedex2/libr/Arian>. Acesso em 12 de Outubro de 2015 às 15:00 horas.
15. Carvalho PRA, Carvalho CG, Alievi PT, et al. Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. *Jornal de Pediatria*, 2003, 79(5):397-402.
16. Czarniak P, Bint L, Favié L, et al. Clinical Setting Influences Off-Label and Unlicensed Prescribing in a Paediatric Teaching Hospital. *Plos One*, 2015, 10(3): 1-14.
17. Oguonu T, Ayuk CA, Edelu BO, et al. Pattern of respiratory diseases in children presenting to the paediatric emergency unit of the University of Nigeria Teaching Hospital, Enugu: a case series report. *BMC Pulmonary Medicine*, 2014, 14(101).
18. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, et al. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *Eur J Clin Pharmacol*, 2008, 64: 1111-1118.
19. Carvalho MFC, Romano-Lieber NS, Bergsten-Mendes G, et al. Polypharmacy among the elderly in the city of São Paulo, Brazil – SABE Study. *Rev Bras Epidemiol*, 2012, 15(4): 817-827.
20. Kimland E, Nydert P, Odland V, et al. Pediatric drug use with focus on off-label prescriptions at Swedish hospitals - a nationwide study. *Acta Paediatr*, 2012, 101: 772-778.
21. Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf*, 2006, 5(5): 703-718.
22. Willians NT. Medication Administration Through Enteral Feeding Tubes. *AJHP*, 2008, 65: 2347-2357.
23. Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr*, 2009, 85(3):229-235.
24. Ribeiro E, Takagi CA. Seleção de medicamentos. "In": Sílvia Storpir-tis (ed), *Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica*, 1ª edição. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2008: 136-144.
25. Carvalho CG, Ribeiro MR, Bonilha MM, et al. Use of off-label and unlicensed drugs in the neonatal intensive care unit and its association with severity scores. *J Pediatr*, 2012, 88(6): 465-470.