



Crianças e medicamentos: os riscos que podem sobrepor os benefícios

Emília Vitória da Silva

1. Fatos

Fato 1: Paciente do sexo masculino, 14 meses de idade, morreu após receber 0,7 mg de digoxina intravenosa, mas a dose adequada para o peso do paciente deveria ser de 0,07 mg; a enfermeira responsável afirmou que recebeu uma ordem verbal do médico de plantão.¹

Fato 2: Paciente do sexo feminino, com 26 dias de nascimento, 4,5 Kg de peso corporal, morreu após receber, acidentalmente, 300 mg de valproato de sódio de uma única vez; a dose inicialmente prescrita era de 30mg/Kg/dia, dividida em duas tomadas.²

Fato 3: Em 2007, na Etiópia, quatro crianças com menos de três anos morreram por asfixia ao ingerir comprimidos de albendazol.³

Fato 4: Segundo dados do Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (Sinitox), no ano de 2005 ocorreram 84.456 casos de intoxicação humana por causas diversas, que variaram de animais peçonhentos a substâncias químicas. Desse total, 22% foram em crianças menores de cinco anos; neste grupo, os medicamentos foram os principais agentes tóxicos, com 35% dos casos.⁴

2. O cenário

Os casos descritos, sumariamente, acima podem ilustrar o cenário em que estão as crianças quando o assunto é farmacoterapia – um *buraco negro*.

No processo de desenvolvimento dos fármacos, os estudos clínicos de fase III, que são conduzidos para produzir dados sobre sua eficácia (indicação) e segurança (efeitos adversos) geralmente não incluem crianças, principalmente por razões éticas, mas também por dificuldade de obtenção de amostra homogênea e significativa, em virtude da estratificação das faixas etárias^a e dificuldade em conduzir um estudo por longo período, notadamente quando se envolve doenças raras.³

Como resultado, a maioria das inovações farmacoterapêuticas e dos fármacos novos são lançados no mercado sem licença para uso em crianças. Adicionalmente, formulações específicas para esse grupo de pacientes não são disponíveis.⁵

Neste cenário, os pediatras prescrevem medicamentos *off label*, termo muito usado em língua inglesa mas sem tradução literal para o português que ilustra a situação em que um medicamento é utilizado de forma diferente da que é descrita no seu rótulo ou bula – estes aprovados pelo órgão regulador – no que diz respeito à indicação, posologia, via de administração ou faixa etária. Para exemplificar, pode-se citar o uso da dinoprostona – indicado como oxiotóxico (que promove o es-

vaziamento uterino) – em pacientes pediátricos com doenças cardíacas, para manter os ductos arteriais patentes.⁷ Meiners e Bergsten-Mendes, em artigo descrevendo um estudo transversal realizado em um hospital pediátrico de Brasília, citam o uso do metronidazol como anti-infeccioso sistêmico, em crianças, como exemplo de *off label*.⁸

Outra situação comum em pediatria é o uso de medicamentos sem licença regular junto ao órgão regulador. A utilização de formulações extemporâneas preparadas a partir de comprimidos ou outras formas farmacêuticas é um exemplo de uso de medicamentos sem licença; as formulações extemporâneas não têm registro, só as formas farmacêuticas usadas para o seu preparo.⁷

O uso de medicamentos *off label* e sem licença é um recurso eventualmente necessário para garantir que pacientes pediátricos recebam o tratamento adequado para sua condição. Contudo, precisa ser conduzido fundamentado em evidências e com clareza das opções de tratamentos disponíveis, de modo a obedecer a aspectos éticos da prescrição.

3. Os números

Em um estudo realizado na Holanda foram avaliadas mais de 66 mil prescrições pediátricas atendidas em farmácias comunitárias; desse total, 20,6% foram classificadas como *off label* e 16,6% sem licença.⁵

Em um estudo francês envolvendo 2.533 prescrições de medicamentos para 989 pacientes pediátricos, 29% e 4% dos fármacos prescritos estavam no *status off label* e sem licença, respectivamente. As prescrições *off label* foram categorizadas de acordo com: faixa etária (65%), indicações (23%), esquema posológico (10%) e via de administração (7%).⁹

Em São Paulo (Brasil), um levantamento prospectivo em 15 creches municipais (n = 1.382 crianças) revelou que 40,8% dos medicamentos prescritos poderiam ser classificados como uso inadequado para crianças.¹⁰

Dentre as faixas etárias, os pacientes com maior incidência de uso de medicamentos *off label* ou sem licença são os recém-nascidos.^{5,6} Com relação aos medicamentos, os mais prescritos como *off label* foram os analgésicos, antibacterianos e broncodilatadores.⁷

4. Os riscos

Se um dos objetivos do licenciamento de medicamentos é garantir a segurança dos usuários, o uso de medicamentos *off label* ou sem licença aumenta o risco de toxicidade.⁷

Este risco é aumentado, principalmente, pela falta de informações adequadas e pelo uso em condições distintas daquelas avaliadas nos estudos,¹⁰ o que gera deficiências na produção de evidências clínicas.

^a Em pediatria, as crianças são classificadas nos seguintes grupos etários: de 0 a um mês, recém-nascidos; de um mês a um ano, lactentes; de um ano a dez anos, criança, de 11 a 17 anos, adolescente. ⁶



A categoria de crianças mais freqüentemente susceptível ao uso de medicamentos *off label* e sem licença é justamente aquela mais exposta, ou seja, os recém nascidos (ver nota de rodapé^a); neste grupo, o risco de toxicidade é mais elevado pela velocidade reduzida de eliminação do fármaco e diferença na sensibilidade dos órgãos-alvo.¹²

A susceptibilidade de pacientes pediátricos a reações adversas pode sofrer alterações durante as diversas fases do seu desenvolvimento e crescimento, notadamente em casos de tratamentos crônicos. Contudo, independente da duração do tratamento, esse pode resultar em reações adversas não observadas na população adulta, em virtude do processo de desenvolvimento do paciente.

Ainda pela falta de posologia adequada ou não estabelecida, as crianças são mais propensas receber super ou subdose do medicamento, resultando no aumento da incidência de reações adversas do tipo A ou falta de efeito terapêutico, respectivamente.¹⁰

5. As ações

Todos os adultos, responsáveis ou não por cuidar de crianças, devem ser alertados para guardar os medicamentos fora do alcance das crianças.

No contexto da farmacoterapia, as crianças não devem ser tratadas como “adultos pequenos” porque a farmacocinética e a farmacodinâmica de um medicamento podem ser diferentes em um paciente pediátrico.¹² Estas diferenças estão relacionadas com o dinâmico processo de maturação da criança, que provoca mudanças na fisiologia e, conseqüentemente, na farmacologia dos fármacos, influenciando sua eficácia, toxicidade e regime posológico.³ Por isso, as crianças devem receber cuidados extras na seleção, desenvolvimento de formulações, doses, vias e métodos de administração dos fármacos.¹²

O cálculo da dose de medicamentos em crianças deve ser bem criterioso e muitas vezes deve ser fundamentado no peso corporal do paciente (em Kg). Esse procedimento pode apresentar certo grau de complexidade, não compreensível pelo pessoal responsável por administrar os medicamentos em crianças, o que pode ser uma fonte de erro, resultando em administração de superdose.

Por aspectos físicos, os pacientes pediátricos podem ser incapazes ou avessos a ingestão de comprimidos. Muitas vezes, os pais ou responsáveis trituram e misturam o comprimido, ou conteúdo da cápsula, com sucos, iogurtes, frutas, geléias e outros tipos de alimentos. Este procedimento, além de alterar a estabilidade do fármaco, não dá garantias plenas de ingestão total da dose e sua biodisponibilidade. Por isso, de um modo

geral, medicamentos não devem ser misturados com alimentos, salvo quando recomendado pelo fabricante.¹²

O uso de medicamentos em horário escolar pode ser complicado e, portanto, deve ser evitado, dando preferências a esquemas posológicos com uma ou duas doses diárias. Caso não seja possível, o farmacêutico pode ajudar por meio do fornecimento de uma dose individualizada, com as instruções apropriadamente descritas, para uso durante as aulas do colégio.

Quando formulações apropriadas para administração de medicamentos em crianças não estiverem disponíveis no mercado, deve-se ter cautela para garantir que a melhor alternativa, preparação de formulação extemporânea ou importação, seja utilizada. A importação de um produto registrado em outro país pode ser dispendiosa e demorada, inviabilizando o tratamento.

A produção de formulações extemporâneas a partir de formas farmacêuticas orais sólidas (comprimidos ou cápsulas) deve ser um dos últimos recursos, uma vez que informações sobre biodisponibilidade e estabilidade, física, química e microbiológica, das formulações resultantes não estão prontamente disponíveis.¹² Além disso, possuem prazo de validade muito curto

Assim como devem ter fácil acesso à fontes de informação atuais e independentes sobre os medicamentos que dispensam, notadamente aquelas que direcionadas a medicamentos usados em pediatria,^b os farmacêuticos também devem elaborar e manipular formulações extemporâneas seguindo protocolos já testados e descritos na literatura, que, neste caso específico, é muito escassa.^c

Outros métodos de adaptação de formulações de adultos para crianças incluem diluição de preparações concentradas, partição de comprimidos^d, dissolução ou dispersão de comprimidos em um volume específico de água e tomando uma parte, podem ser opções mas deve-se ter cautela uma vez que a precisão da dose não é garantida.¹² Seringas podem ser usadas como meio de assegurar a precisão das doses de formas farmacêuticas orais líquidas.¹¹

A Gerência de Monitoramento e Fiscalização de Propaganda, de Publicidade, de Promoção e de Informação de Produtos Sujeitos à Vigilância Sanitária (GPROP), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), está conduzindo o projeto “Educação e Promoção da Saúde no Contexto Escolar: o Contributo da Agência Nacional de Vigilância Sanitária para o Uso Racional de Medicamentos” que objetiva educar crianças e adolescentes estudantes de escolas públicas sobre o uso correto e seguro dos medicamentos. Até o momento, este projeto já atingiu 300 mil estudantes em todo o Brasil. Maiores informações sobre este projeto podem ser acessadas em <http://www.contributo.com.br/jsp/main.jsp>.

^b Nos números 01/2007 e 02/2007, do boletim Farmacoterapêutica são apresentadas fontes de informação sobre medicamentos que podem ajudar o farmacêutico na sua atenção ao paciente. Eles podem ser acessados em www.cff.org.br

^c No Brasil, é disponível o livro “Manipulação Magistral de Medicamentos em Pediatria”, de autoria de Gilberto Barcelos Souza, Editora Pharmabooks. Maiores informações sobre esta publicação e como adquiri-la estão disponíveis em www.manipulacao.com.br

^d Na edição anterior deste boletim (Ano XII, números 4 e 5, set-out/2007) foram abordados aspectos técnicos da partição de comprimidos.



**CFF – Conselho Federal de Farmácia
Cebrim – Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos**

Coordenador:
Radif Domingos

Farmacêuticos:
Carlos Cezar Flores Vidotti
(Gerente Técnico)
Emília Vitória da Silva
Rogério Hoefler

Secretária:
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

Elaboração:
Emília Vitória da Silva

Revisão

Carlos Cezar Flores Vidotti
Rogério Hoefler

FARMACOTERAPÉUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de
Informação sobre Medicamentos – Cebrim
SBS Qd. 01 – Bl. K – Ed. Seguradoras – 8º andar
Fones: (61) 3321-0555 e 3321-0691
Fax: (61) 3321-0819
CEP 70093-900 – Brasília-DF

e-mail: cebrim@cff.org.br
home page: <http://www.cff.org.br>



Por meio do documento FIP Statements of Principles the Pharmacist's responsibility and role in teaching children and adolescents about medicines in healthcare, a Federação Internacional de Farmacêuticos (FIP) estabelece que os farmacêuticos necessitam receber treinamento especial para educar crianças, adolescentes e seus pais sobre medicamentos. Este documento foi traduzido para o português e publicado em edição prévia deste boletim (Farmacoterapêutica, Ano VI, número 04, jul-ago / 2001).

6. Conclusão

As situações descritas no início desse texto, na seção "Fatos", poderiam ser minimizadas ou até mesmo evitadas se houvesse uma maior atenção na farmacoterapia pediátrica.

Os fatos 1 e 2 são exemplos claros de erros de cálculo e administração da dose. Poderiam ser evitados com maior atenção por parte do responsável pela administração do medicamento e prescrição da dose por peso corpóreo. Profissionais da saúde que trabalham diretamente com crianças devem ser adequadamente treinados para presumir qualquer erro de dose e saber ter a melhor conduta em caso de superdose ou intoxicação.

Sobre o fato 3, comprimidos muito grandes podem ser difíceis ou impossíveis de engolir por uma criança. Em alguns casos, a trituração e dissolução em água ou outro líquido apropriado pode ser a melhor solução, desde que fundamentada em literatura técnica.

A alta quantidade de casos registrados de intoxicação por medicamentos, em crianças, relatados pelo Sinitox pode ser resultado de negligência por permitir o alcance de medicamentos pelas crianças – o que pode gerar uma intoxicação acidental – ou por falha na escolha do melhor fármaco, e a dose mais adequada, para o paciente pediátrico.

Uma vez que crianças podem usar medicamentos não licenciados e *off label* e possuem características fisiológicas que

os deixam mais suscetíveis a riscos, os profissionais da saúde que os assistem, incluindo o farmacêutico, devem ser mais vigilantes na detecção de eventos adversos e erros de medicação. Em caso de suspeita, deve-se fazer uma notificação no Sistema Nacional de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), acessível pela Internet por meio do endereço <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>.

1. Dowdell EB. Pediatric medical errors Part 1: The case. J Pediat Nurs. 2004 Jul; 30(4):328-30.
2. Unal E, Kaya U, Aydin K. Fatal valproate overdose in a newborn baby. Human & Experimental Toxicology. 2007 Nov ; 26:453-6.
3. World Health Organization. Promoting safety of medicines for children. Geneva: World Health Organization; 2007.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas – SINITOX: uma breve análise. Brasília; 2005. Disponível em <http://www.fiocruz.br/sinitox>. Acessado em 29-nov-2007. :
5. Schirm E, Tobi H, de Jong-van den Berg LT. Risk Factors for Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children Outside the Hospital. Pediatrics. 2003 Feb; 111(2):291-5.
6. Beers MH, Berkow R, editors. The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. 17th ed. Centennial edition. Whitehouse Station (NJ): Merck Research Laboratories; 1999
7. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and Off-Label Drug Use in Children – Implications for Safety. Drug Saf. 2002; 25(01):1-5. Off label and unlicensed drug use in French
8. Meiners MMMA, Bergsten-Mendes G. Prescrição de medicamentos para crianças hospitalizadas: como avaliar a qualidade? Rev Ass Méd Brasil. 2000; 47 (4): 332-7.
9. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assanthiany R, Chéron G, Crocheton N et al. Off label and unlicensed drug use among French office based pediatricians. Arch Dis Child. 2000; 83 (6): 502-5.
10. Bricks LF, Leone C. Utilização de medicamentos por crianças atendidas em creches. Ver Saúde Pública. 1996; 30 (6): 527-35.
11. European Medicine Agency. Guideline on conduct of pharmacovigilance for medicines used by the paediatric population. London: Committee for Medical Products for Human Use; 2006.
12. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. BNF for children. London: BMJ Publishing Group Ltd.; 2006.
13. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Pharmacists: the scientists in the high street; 2004.

Evidência Farmacoterapêutica^{e, f}

Fosfato de sitagliptina para diabetes melito tipo II

Januvia® (Merck Sharp & Dohme Farmacêutica Ltda); comprimidos revestidos com 25 mg, 50 mg ou 100 mg.¹

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.⁵

Diabetes melito (DM) compreende um grupo de distúrbios metabólicos caracterizados por hiperglicemia, que é resultante de defeitos na secreção e (ou) na ação da insulina.² Os diferentes tipos de DM são causados por uma interação complexa de fatores genéticos, ambientais e de estilo de vida.³

DM tipo 2 é a forma mais prevalente da doença⁴ e caracteri-

za-se por diferentes graus de resistência à insulina, secreção inadequada desse hormônio e produção aumentada de glicose.³

Os fatores de risco conhecidos para o DM tipo 2 são: idade ≥ 45 anos; sobrepeso; história familiar (pais ou irmãos com DM tipo 2); falta de atividade física regular; etnia (afro-americanos, hispano-americanos, americanos nativos, asiático-americanos e nativos das ilhas do Pacífico); glicemia em jejum comprometida ou tolerância reduzida à glicose previamente identificadas; história de DM gestacional ou parto de bebê com peso > 4 kg; hipertensão (PA ≥ 140/90 mm Hg); dislipidemias (HDL ≤ 35 mg/dL e (ou) triglicérido ≥ 250 mg/dL); síndrome de ovários policísticos e história de doença vascular.⁴

Os sintomas de hiperglicemia acentuada incluem poliúria, polidipsia, perda de peso, às vezes com polifagia, e visão borrada.² Contudo, freqüentemente, o DM tipo 2 é assintomático

^e A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoeffler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emília Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano.

^f Metodologia e principais limitações: Para a elaboração deste texto são consultados artigos científicos e documentos técnicos que representam a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: The Cochrane Library, Bandolier, Therapeutics Initiative, Ficha de Novidade Terapêutica (Cadime), Prescrire International, Australian Prescriber, Rational Assessment of Drugs and Research, Medline, IDIS, Lilacs, Scielo, Drugdex®, Anvisa, órgãos regulatórios internacionais. A qualidade dos ensaios clínicos é avaliada pelo método proposto por Jadad (Jadad AR, et al. Controlled Clin Trials 1996;17:1-12), sendo considerados apenas os ensaios clínicos randomizados, escritos em inglês, espanhol ou português, que alcançam pelo menos três pontos no algoritmo proposto por Jadad. Antes de publicado, o texto elaborado no Cebrim é submetido à revisão pelos consultores.

^g Classificação do medicamento

★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.