

Uso de medicamentos magistrais em unidade de terapia intensiva neonatal

Use of compound drugs in a neonatal intensive care unit

Recebido em: 19/01/2022

Aceito em: 03/06/2022

Isabel Rodrigues Calixto Linhares¹; Clarice Yakabe¹; Maria Fernanda Chiattoni¹; Marcia Eugenia Del Llano Archondo²

¹Hospital Municipal Maternidade Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva. Av. Dep. Emilio Carlos, 3100, Vila Nova Cachoeirinha, CEP 02720-200. São Paulo, SP, Brasil; ²Universidade Santo Amaro. Rua Isabel Schmidt, 34, Santo Amaro, CEP 04743-030. São Paulo, SP, Brasil.
E-mail: isabel.rcalixto@gmail.com

ABSTRACT

The prescription of compounding can bring many therapeutic advantages, especially in specific areas such as neonatology, due to the low availability of the ideal pharmaceutical form for the clinical issues presented by these patients. This study aimed to analyze the prescription of oral compounding in a Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in a tertiary-level Neonatology Hospital in São Paulo. A quantitative, descriptive, and retrospective study was carried out from March 2020 to February 2021, analyzing the frequencies of prescription drugs and therapeutic classes. The most compounding drugs as liquid formulations were spironolactone (31.7%), hydrochlorothiazide (17.9%), furosemide (14.2%), sildenafil (14.0%), captopril (10.5%), omeprazole (9.7%) and propranolol (2.0%). According to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system, the largest prescriptions correspond to group C, cardiovascular diseases. The study shows the importance of compounding in the NICU and, therefore, the importance of hospital compounding in neonatology, ensuring the effectiveness and safety of medications.

Keywords: compounding; neonatal ICU; hospital pharmacy.

RESUMO

A prescrição de medicamentos magistrais pode trazer muitas vantagens à terapêutica, principalmente em áreas específicas como a neonatologia devido à baixa disponibilidade da forma farmacêutica ideal para as questões clínicas apresentadas por estes pacientes. Este trabalho teve como objetivo analisar a prescrição de medicamentos magistrais orais em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal em um Hospital de nível terciário em Neonatologia da cidade de São Paulo. Foi realizado um estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo, no período de março de 2020 a fevereiro de 2021, analisando as frequências das prescrições de medicamentos magistrais e as classes terapêuticas. Os fármacos mais manipulados em formulações líquidas foram: espironolactona (31,7%), hidroclorotiazida (17,9%), furosemida (14,2%), sildenafil (14,0%), captopril (10,5%), omeprazol (9,7%) e propranolol (2,0%). De acordo com o sistema

de classificação Anatómico Terapêutico Químico (Anatomical Therapeutic Chemical – ATC), o maior número de prescrições corresponde ao grupo C, doenças cardiovasculares. O estudo mostra a importância da adaptação de medicamentos magistrais na UTI neonatal e portanto, a importância da farmacotécnica hospitalar na neonatologia garantindo a eficácia e segurança dos medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: medicamentos magistrais; UTI neonatal; farmácia hospitalar.

INTRODUÇÃO

Os medicamentos são considerados parte fundamental da assistência à saúde e graças à larga escala de classes terapêuticas disponíveis pode prevenir e tratar diversas patologias. Os medicamentos podem ser industrializados (MI) ou manipulados (MM) (1).

Os MI apresentam um registro junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e para serem aprovados e posteriormente comercializados, são submetidos a estudos clínicos que demonstrem sua eficácia e segurança. (1)

Os MM seguem as normas da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) 67/2007 consolidada com a RDC 87/2008, que dispõem sobre a adaptação de medicamentos magistrais e oficinais. Oficinais são aqueles cuja fórmula esteja inscrita no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira ou em formulários internacionais reconhecidos pela Anvisa. Os Magistrais são aqueles preparados a partir de uma prescrição de profissional habilitado, destinado a um paciente individualizado e que estabeleça em detalhes sua composição, forma farmacêutica, posologia e modo de usar. (2,3)

O medicamento magistral diferencia-se do medicamento industrializado por ser personalizado, isto é, específico para atender as necessidades individuais de cada paciente, considerando características fundamentais como idade, massa, sexo e condição de saúde e permite a preparação de formas farmacêuticas com doses não fabricadas pelas indústrias farmacêuticas (1).

A manipulação ou adaptação magistral deve seguir um rígido controle e padronização de processos de acordo com as boas práticas de manipulação. A qualidade do produto é obtida por meio de um processo de formulação totalmente controlado, que conduz a um produto seguro e eficaz.

Com esta finalidade é necessário trabalhar com insumos farmacêuticos oriundos de fornecedores qualificados (2,3).

A Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN) é o local que concentra os principais recursos, humanos e materiais, necessários para dar suporte ininterrupto aos recém-nascidos que necessitam de cuidados intensivos. Os pacientes neonatos internados em uma unidade de terapia intensiva constituem uma população vulnerável. A carência de MI em formas farmacêuticas e concentrações adequadas para o uso nesta população levam ao uso de medicamentos manipulados (4,5).

A escassez de formas farmacêuticas neonatais, disponíveis no mercado, torna as prescrições magistrais opções vantajosas para obter medicamentos com formas farmacêuticas adequadas, possibilitando a flexibilidade das dosagens e a facilidade de administração. Assim, formas farmacêuticas líquidas para administração por via oral muitas vezes são preparadas a partir de formas farmacêuticas para uso adulto com ajuste de dose (5,6). Estas formulações extemporâneas preparadas a partir de especialidades farmacêuticas, por trituração de comprimidos, abertura de cápsulas ou diluição de líquidos orais são denominadas adaptações. Adaptar uma especialidade farmacêutica significa modificá-la com objetivo de torná-la apropriada para administração, considerando as necessidades do paciente e da equipe multidisciplinar. É a denominada farmacotécnica adaptativa, que apesar de contribuir significativamente para a qualidade do cuidado oferecido aos pacientes, precisa ser acima de tudo, executada de forma responsável, com infraestrutura específica que atenda as exigências de boas práticas de manipulação. Além disso, muitas formas farmacêuticas apresentam algu-

mas especificações que dificultam sua manipulação. Como exemplo, podem ser citados os comprimidos de liberação prolongada, que são desenvolvidos justamente para obter uma liberação controlada dos Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), porém, se estes são submetidos a processos de trituração ou maceração, este fármaco pode ser liberado rapidamente, o que pode aumentar os riscos de efeitos adversos (7).

Os MM tanto em neonatologia como em pediatria, que apresentam dosagens diferentes daquelas para as quais foram licenciados corresponde ao uso “off label”, isto é, uso diferente daquele autorizado no registro. Estima-se que medicamentos não licenciados ocorram em 90% das prescrições em pediatria e 98% das prescrições em neonatologia. (5)

Apesar de existirem iniciativas para aumentar o número de medicamentos industrializados disponíveis tanto para pediatria como para neonatologia, no Brasil ainda não existe uma regulamentação específica para registro e uso destes medicamentos, e de uma política de incentivo à pesquisa na área. (8)

O serviço de farmacotécnica hospitalar, responsável pela adequação de medicamentos e manipulação de IFA para administração aos pacientes hospitalizados é pouco presente nos hospitais do Brasil. (9,0) O laboratório de farmacotécnica permite a adaptação segura destes produtos, seguindo as Boas Práticas de Manipulação (RDC 67/2007) e evitando problema de estabilidade, incompatibilidade e outros. (10)

Assim, o presente estudo teve como objetivo analisar as prescrições de formulações magistrais da UTI neonatal de um Hospital de nível terciário em Neonatologia da Zona Norte da cidade de São Paulo em relação às formulações magistrais de soluções orais. Foram avaliados os fármacos mais prescritos e a classe terapêutica à qual pertencem, assim como a frequência de prescrição.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa trata de um estudo quantitativo, descritivo e retrospectivo realizado no período de março de 2020 a fevereiro de 2021. Foram

analisadas prescrições da Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um Hospital Municipal e Maternidade Escola da zona norte da cidade de São Paulo que possui uma capacidade de 56 leitos.

Foram incluídas no estudo prescrições para uso oral com medicamentos que necessitem ser manipulados pela indisponibilidade da forma farmacêutica solicitada pelo prescritor e que contenham as seguintes informações completas: nome do princípio ativo, dose, via de administração e posologia. A frequência de uso foi contabilizada diariamente, através do número de prescrições que contenham medicamentos manipulados, podendo ou não se referir aos mesmos pacientes, uma vez que o intuito foi quantificar o número de fármacos magistrais prescritos.

Foram retiradas do estudo prescrições ilegíveis, medicamentos manipulados para serem administrados por outras vias que não seja a oral e aquelas que continham medicamentos magistrais, mas que não podiam ser adaptadas no hospital por algum motivo específico.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital Municipal Escola Dr. Mário de Moraes Altenfelder Silva sob número de protocolo 42336621.7.0000.5454.

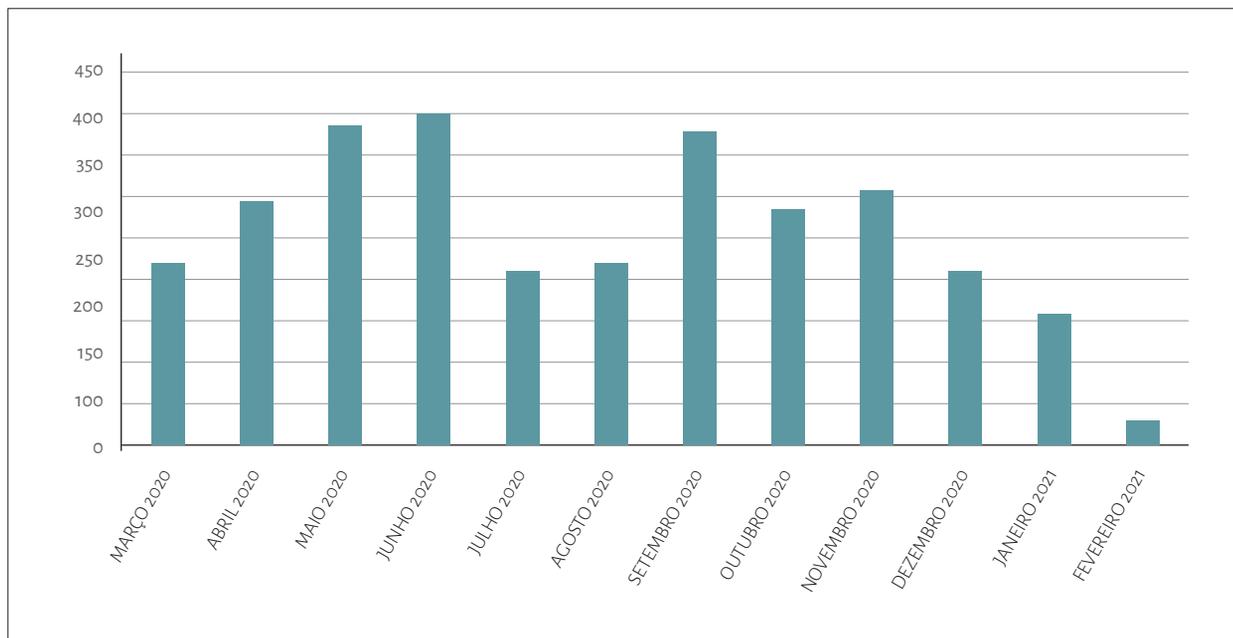
RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo analisou um total de 1.821 prescrições magistrais, com uma média de 4,9 prescrições/dia, destinadas a recém-nascidos internados no setor de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do hospital.

Foram analisadas 3.137 preparações magistrais de uso oral, com 7 diferentes fármacos: Captopril, Espironolactona, Sildenafil, Omeprazol, Hidroclorotiazida, Furosemida e Propranolol. Todos manipulados diariamente no laboratório de farmacotécnica do hospital.

Por mês foram preparadas, em média, 263 formulações, como pode ser observado na Figura 1. O mês com maior número de prescrições foi junho de 2020 com 12,62% das preparações (396 formulações). O mês com menor solicitação foi fevereiro de 2021 com 1,12% das preparações (35 formulações).

Figura 1. Quantidade mensal de formulações magistrais preparadas no período de março de 2020 a fevereiro de 2021, destinadas a recém-nascidos internados no setor de Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de São Paulo, Brasil



As adaptações farmacêuticas preparadas e a porcentagem de fármacos adaptados estão apresentadas na Tabela 1, em relação aos IFA, número de formulações adaptadas e porcentagem em relação ao total período de 1 ano. O fármaco mais manipulado foi a espironolactona (31,7%), seguido pela hidroclorotiazida (17,9%) e furosemida (14,2%). Na Figura 2 é possível observar a quantidade individual dos fármacos em cada mês. Neste estudo, no período de 12 meses foram adaptadas 3.137 formulações para uso oral na unidade de terapia intensiva neonatal. Trabalhos de outros autores citam também a UTI neonatal como o setor com maior número de prescrições magistrais. (4,6)

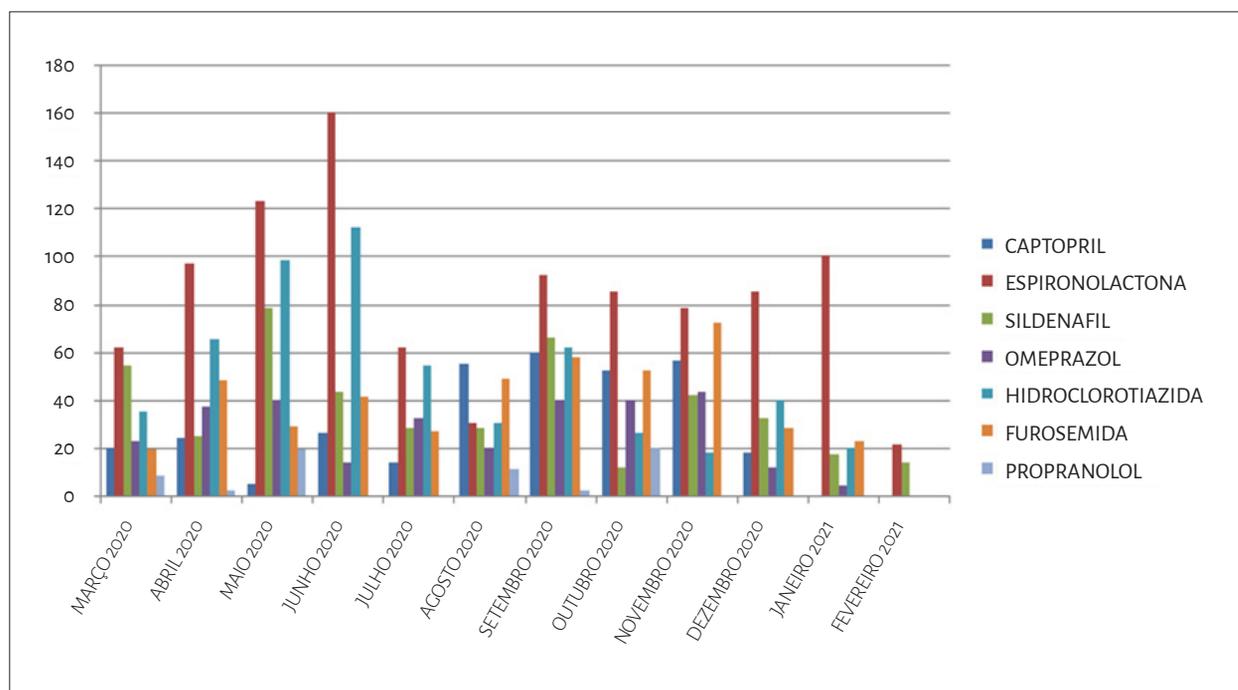
Ao observar a Figura 1, podemos afirmar que os meses que apresentaram maior número de formulações adaptadas foram maio e junho de 2020; o mês com menor quantidade de formulações adaptadas foi fevereiro de 2021. A desproporção notada entre os dados pode ser justificada por dois fatores: a queda na ocupação de leitos na instituição, justamente no primeiro bimestre

de 2021, e uma quantidade maior de pacientes de perfis com menor gravidade, o que requer um menor uso de fármacos em geral.

Tabela 1. Número e percentual das adaptações realizadas nos Insumos Farmacêuticos Ativos mais solicitados para administração oral na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de São Paulo, Brasil

Insumo Farmacêutico Ativos (ATC)	Nº Adaptações	Percentual (%)
Espironolactona (C03DA01)	995	31,7
Hidroclorotiazida (C03AA03)	560	17,9
Furosemida (C03CA01)	446	14,2
Sildenafil (G04BE03G)	439	14,0
Captopril (C09AA01)	330	10,5
Omeprazol (A02BC01)	305	9,7
Propranolol (C07AA05)	62	2,0
TOTAL	3137	100

Figura 2. Quantidades dos Insumos Farmacêuticos Ativos adaptados mensalmente no período do estudo, para Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de São Paulo, Brasil



As classes utilizadas, de acordo com a classificação ATC estão apresentadas na tabela 2. Conhecer os fármacos mais prescritos em formulações magistrais é importante para otimizar a adaptação de medicamentos e assim garantir a eficácia e segurança destes produtos. Neste estudo os medicamentos mais manipulados foram: espironolactona (31,7%), Hidroclorotiazida (17,9%), Sildenafil (14,0%) e Captopril (10,5%). Estes medicamentos são também citados em outros estudos tanto em pediatria como em neonatologia. (4,5,9)

As manipulações de medicamentos em pequena escala, sejam elas preparadas em farmácias comunitárias ou em hospitais, se tornaram uma necessidade nacional e internacional devido à carência de especialidades farmacêuticas líquidas de uso oral provenientes da indústria farmacêutica. Entre os conjuntos de medicamentos disponibilizados atualmente, há uma limitação a certo número de dosagens e formas de apresentação, que praticamente excluem as necessidades

particulares da população neonatal, como foi observado em nossa investigação. (7,11)

A espironolactona, que neste trabalho resultou em 31,7% das formulações preparadas é citada também como um dos medicamentos mais manipulados em neonatologia. (4,5,7) Diuréticos, como espironolactona e hidroclorotiazida, são comercializados no Brasil apenas na forma farmacêutica comprimidos, tendo suas apresentações líquidas apenas em outros mercados. (8) Vieira e cols (2021) citaram estes dois diuréticos entre os medicamentos sem licença, manipulados para neonatos prematuros. (9)

O captopril, um fármaco usado em hipertensão arterial e insuficiência cardíaca congestiva, está apenas disponível no mercado brasileiro sob a forma de comprimidos de 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 100 mg. No entanto, a dose recomendada para um recém-nascido varia entre 0,1 e 0,2 mg/kg. (7,8,11) Neste estudo o captopril aparece também como um dos medicamentos mais manipulados na UTI neonatal.

Tabela 2. Número e percentual de formulações magistrais preparadas durante o tempo de estudo, para Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de um hospital de São Paulo, Brasil segundo os grandes grupos sistêmicos da classificação ATC

Classificação ATC	Sistema	Formulações (N°)	Percentual (%)
C	Cardiovascular	2392	76,3
G	Genito-urinário e hormônios sexuais	439	14
A	Aparelho digestivo e metabolismo	305	9,7

O grupo C, que corresponde a medicamentos utilizados em doenças cardiovasculares, foi o que apresentou maior número de medicamentos manipulados (76,3%), representado por espironolactona, furosemida, hidroclorotiazida, captopril e propranolol. A alta frequência de neonatos com cardiopatias congênitas se dá por uma característica do hospital estudado. Os medicamentos utilizados em doenças cardiovasculares (Grupo C) são os que mais sofrem adaptações de formulações para crianças e recém-nascidos, e mesmo assim, continuam a ser desenvolvidas sob formas farmacêuticas e concentrações predominantemente para adultos. (7,13)

Um estudo realizado em uma unidade de terapia neonatal em Barcelona identificou também os medicamentos do grupo C como sendo os que mais necessitaram de adaptações para xaropes ou soluções orais na instituição. Os medicamentos citados nesta pesquisa foram furosemida, espironolactona e hidroclorotiazida,

(14) resultados próximos ao de nossa pesquisa, onde os diuréticos são os que apresentam maior porcentagem de adaptações (Tabela 1).

Uma pesquisa realizada analisando prescrições de pacientes internados em UTI neonatal em farmácia de manipulação do Rio de Janeiro que atende a seis hospitais da cidade mostrou que os fármacos cafeína, furosemida, captopril e propranolol foram os mais presentes em formulações líquidas orais. (5) Em nosso estudo, foi observada semelhança entre os fármacos furosemida (14,2%) e captopril (10,2%).

Diante dos achados podemos afirmar que sempre haverá a necessidade de recorrer à adaptação magistral no ambiente hospitalar, principalmente se tratando deste estrato da população, e para isso, é importante que o preparo seja realizado em um local apropriado, que atenda as boas práticas de manipulação, e com a atuação farmacêutica, para que assim possa ser proporcionado um tratamento medicamentoso individual e mais efetivo aos pacientes. Ressalta-se também que, estas preparações são extemporâneas e devem ser utilizadas em um período curto, de preferência logo após a sua preparação.

CONCLUSÃO

Este estudo mostrou que existe um número considerável de prescrições de medicamentos magistrais na UTI neonatal e quais são os fármacos mais utilizados no hospital onde o estudo foi realizado, mostrando a importância do setor de farmacotécnica hospitalar, das Boas Práticas de Manipulação e da adaptação de formulações adequadas às necessidades específicas de cada recém-nascido.

REFERÊNCIAS

1. Farias FF, Hilinski EG, Martins VAP, Vieira EA, Trujillo LM. Divergências nas exigências regulatórias para preparações magistrais e medicamentos industrializados. *Infarma - Cienc Farm* 2020;32(2):128–136. DOI: 10.14450/2318-9312.v32.e2.a2020.pp128-136
2. BRASIL. Dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Resolução RDC nº 67, de 8 de outubro de 2007. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União, 9 de outubro de 2007.
3. BRASIL. Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira. 2ª ed. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Ministério de Saúde 2012
4. Koszma EIA, Bispo AJB, Santana IAO, Santos CNODB. Uso de medicamentos off-label em unidade de terapia intensiva neonatal. *Rev Paulista Pediatr*. 2021;39(11):1-7. DOI: 10.1590/1984-0462/2021/39/2020063
5. Passos MMB, Andrade ACS, Villa ALV, Neves RF, Monteiro MSSB. Medicamentos manipulados para neonatos. *Rev Pediatr SOPER*. 2020;20(2):37–43. DOI: 10.31365/issn.2595-1769.v20i2p37-43.
6. Bastos SS, Lima Filho AB. Uso de medicamentos off label em pediatria. *J. Cienc. Saude HU-UFPI*. 2018;1(3):20–28. DOI: 10.26694/2595-0290.20181320-288393.
7. Marinho RNA, Cabral CHK. Estudo de adaptações de formulações farmacêuticas em um hospital universitário pediátrico. *Rev Bras Farm Hosp e Serv Saúde*. 2014;5(3):12–17.
8. Costa PQ, Lima JES, Coelho HLL. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2009;45(1):57–66. DOI: 10.1590/S1984-82502009000100007.
9. Vieira VC, Costa RS, Lima RCG, Queiroz DB, Medeiros DS. Prescription of off-label and unlicensed drugs for preterm infants in a neonatal intensive care unit. *Rev. Bras. Ter. Intensiva*. 2021;33(2):266–275. DOI: 10.5935/0103-507X.20210034.
10. Britto JF, Messias GC, Souza ÉP, Araújo TT, Prado NMBL. Utilização de preparações magistrais extemporâneas em pacientes pediátricos de um hospital público. *Rev Saúde. Com.* 2017;13(1):797–805. DOI: 10.22481/rsc.v13i1.374. Pereira GJS, Costa LC, Oliveira AR, Barbosa JAA, Silva Junior ED, Belém LF, Sette IMF. Avaliação da utilização de medicamentos na prática clínica em um hospital público. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.* 2011;32(2):239–244.
11. Albuquerque MZM. Análise técnica da prescrição de medicamentos em um hospital pediátrico terciário de Fortaleza - CE. [dissertação] Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará, UECE. 2012.
12. Martínez RL, Poy MJC, Arenas MO, Bautista SC. Utilización de medicamentos en una UCI neonatal: estudio prospectivo. *Braz. J. Pharm. Sci.* 2009;45(1):26–29. DOI: 10.1016/S1130-6343(05)73632-1.
13. Pereira ACS, Miranda ES, Castilho SR, Futuro DO, Teixeira LA, Paula GR. Medicamentos magistrais em recém-nascidos e crianças hospitalizados. *Rev Paulista Pediatr*. 2016;34(4):403-407. DOI: 10.1016/j.rppede.2016.02.012.