

Lack of drug preparations for use in children in Brazil

Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil

Patrícia Quirino da Costa¹, Luis C. Rey², Helena Lutécia L. Coelho³

Resumo

Objetivo: Identificar medicamentos que apresentam dificuldades para seu uso pediátrico no Brasil.

Métodos: Estudo descritivo envolvendo a composição de uma listagem nacional de medicamentos não-licenciados ou não-padronizados para uso em crianças (medicamentos problema em pediatria, MPP), através de revisão bibliográfica, comparação com fontes do mercado farmacêutico brasileiro e inquérito com pediatras. Os medicamentos foram codificados pela classificação anatômica, terapêutica e química (*Anatomic Therapeutic Chemical Classification System, ATC*) e analisados quanto ao licenciamento no país e indicação/recomendação em pediatria, tendo como referências básicas o bulário da ANVISA (2005), Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (2005/06/07) e o site de bulas.

Resultados: Foram identificados na literatura 126 MPP e excluídos 24 não referidos nas fontes nacionais investigadas. A listagem foi complementada com 24 outros medicamentos referidos pelos pediatras. Do total de 126 MPP, 23 não tinham registro no país para o uso em crianças e 24 dos 103 licenciados apresentavam restrições de faixa etária. A lista envolveu 42 grupos terapêuticos e 68 subgrupos. Os grupos com maior número de MPP foram os antibacterianos de uso sistêmico (15), antiepilépticos (8), antiasmáticos (7) e analgésicos (7). Os problemas mais frequentes foram: dosagem inapropriada (43), forma farmacêutica inadequada (35), não-licenciamento para uso pediátrico (28), restrições de faixa etária (23).

Conclusões: A carência de medicamentos desenvolvidos para uso em crianças envolve ampla gama de produtos clinicamente importantes. Algumas dessas formulações e dosagens já comercializadas em outros países não são disponibilizadas no mercado brasileiro sem nenhuma justificativa plausível.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):229-235: Uso de medicamentos, pediatria, farmacoepidemiologia, formulações pediátricas, erros de medicação, preparações farmacêuticas, formas de dosagem.

Introdução

A prescrição de medicamentos não-licenciados ou de uso não-padronizado em crianças é uma realidade condicionada por fatores tais como ausência de produtos licenciados para pacientes pediátricos, carência de apresentações farmacológicas de uso mais flexível e prevalência elevada

Abstract

Objective: To identify drugs which are not suited for pediatric use in Brazil.

Methods: A descriptive study involving the development of a national list of unlicensed and off-label medications for pediatric use (problem drugs in pediatrics, PDP) through a literature review, a comparison among sources of the Brazilian pharmaceutical industry, and a survey with pediatricians. Drugs coded at the Anatomic Therapeutic Chemical (ATC) classification system were analyzed regarding licensing status in Brazil and recommendations/indications in pediatrics, based on the following reference sources: the list of licensed drugs of the Brazilian National Health Surveillance Agency (2005), the Brazilian Dictionary of Pharmaceutical Specialties (2005-2007) and the website www.bulas.med.br.

Results: Our literature search returned 126 PDP, but 24 drugs were excluded due to absence of national reference. To compose the final list, 24 other drugs referred by pediatricians were added. Of the 126 PDP, 23 drugs were not licensed in the country for use in children; and of the 103 licensed drugs, 24 presented age-related restrictions for pediatric use. The pharmaceutical list included 42 therapeutic groups and 68 subgroups. The groups containing larger numbers of PDP were: antibiotics for systemic use (15), antiepileptics (8), antiasthmatics (7), and analgesics (7). The most frequent problems were: inappropriate dosage (43), unlicensed for pediatric use (28), age-related restrictions (23).

Conclusions: The lack of pediatric drug formulations in Brazil shows a profile similar to that observed in other countries, which involves a wide range of clinically important products. This study brings a contribution to the evaluation of the needs and priorities that support the development of suitable medicines for the pediatric patient.

J Pediatr (Rio J). 2009;85(3):229-235: Use of medications, pediatrics, farmacoepidemiology, pediatric formulations, medication errors, pharmaceutical preparations, dose forms.

de medicamentos comercializados sem informação sobre a dose para crianças¹⁻⁴. Tais dificuldades tornam o uso de medicamentos em crianças menos seguro e com resultados menos previsíveis e confiáveis do que aquele que ocorre em adultos. Essa é uma realidade mundial⁵⁻⁷.

1. Mestre, Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Ceará (UFC), Fortaleza, CE.
2. Doutor, Pediatria. Professor adjunto, Departamento de Saúde Materno-Infantil, UFC, Fortaleza, CE.
3. Doutora, Farmacologia. Professora titular, Farmacoepidemiologia, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, UFC, Fortaleza, CE.

Fonte financiadora: Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP).

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Como citar este artigo: da Costa PQ, Rey LC, Coelho HL. Lack of drug preparations for use in children in Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(3):229-235.

Artigo submetido em 03.11.08, aceito em 20.03.09.

doi:10.2223/JPED.1896

Só recentemente o problema dos medicamentos não-licenciados ou padronizados para crianças começou a receber a atenção das autoridades sanitárias, mesmo em países desenvolvidos. Nesse sentido, nos EUA, medidas regulatórias da Food and Drug Administration vêm buscando, desde a década de 90, com sucesso parcial e questionado, motivar economicamente a indústria farmacêutica a suprir as carências de medicamentos necessários e adequados para uso em crianças⁵.

Por sua vez, a European Medicines Agency (EMA) estabeleceu no início de 2007 um conjunto de medidas envolvendo uma regulação específica para o registro de medicamentos de uso na infância e incentivos à pesquisa clínica e ao desenvolvimento de medicamentos de uso pediátrico⁸. No âmbito do Reino Unido, também tem sido adotada pelas autoridades sanitárias uma política específica envolvendo medidas regulatórias, estruturação de uma rede de pesquisa sobre medicamentos para crianças e desenvolvimento de um formulário terapêutico especializado (*British National Formulary for Children*, BNFC)⁷.

Já em termos globais, a Organização Mundial de Saúde (OMS) lançou, em 2007, a primeira lista de medicamentos essenciais para crianças, acompanhada de um levantamento das necessidades de pesquisa nessa área, e de uma campanha cujo slogan, *Make Medicine Child Size*, chama a atenção mundial para essa questão⁷.

No que se refere ao Brasil, o país ainda não tem uma regulação específica para registro e uso de medicamentos em crianças, como também carece de uma política de estímulo à pesquisa clínica em pediatria. Alguns estudos realizados no país evidenciam que, tal como ocorre em outros contextos, o uso de medicamentos não-licenciados ou não-padronizados para a faixa etária, bem como outras inadequações no emprego de medicamentos, são frequentes, particularmente em crianças hospitalizadas⁹⁻¹³. É possível que a carência de produtos adequados para uso em crianças seja um importante fator de risco de reações adversas e intoxicações medicamentosas no país, tal como ocorre em outras realidades¹⁴.

O presente trabalho tem como objetivo principal identificar medicamentos que apresentam problemas para seu uso pediátrico no Brasil por não serem disponibilizados em apresentações farmacêuticas adequadas ou não terem indicação especificada para crianças, apontando para a necessidade de pesquisa e desenvolvimento nessa área.

Métodos

Foi realizado um levantamento bibliográfico para identificar medicamentos cuja forma farmacêutica ou formulação representam um problema para o uso pediátrico, os quais foram agrupados sob a denominação medicamentos problema em pediatria (MPP). Para tanto foram pesquisados os bancos de dados da Literatura Internacional em Ciências da Saúde (*Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*, MEDLINE), de janeiro de 1993 a maio de 2005, *Literatura Latinoamericana y Del Caribe en Ciencias de la Salud* (LILACS), de janeiro de 1982 a maio de 2005, e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), de julho de 1999 a maio

de 2005, utilizando os descritores: *drug utilization children*, *drug children*, *paediatric prescribing*, *off label children*, *drug preparation*, preparação de medicamentos, medicamentos sem prescrição, métodos de preparação do medicamento e, como limites, as palavras: humanos, recém-nascido; humanos, criança; humanos, pré-escolar; e humanos, lactente.

Dos artigos encontrados, foram selecionados aqueles que incluíam os nomes dos medicamentos identificados como problemáticos e a natureza do problema, sendo coletadas informações sobre a utilização de medicamentos não-licenciados (*unlicensed*) e não-padronizados (*off label*) em diferentes faixas etárias e diferentes clínicas médicas.

No presente trabalho, considerou-se na categoria não-licenciados os medicamentos não aprovados para uso em crianças, contraindicados para uso em crianças, manufaturados no hospital, modificados no hospital, ou sem dosagem específica para criança. Na categoria não-padronizados, considerou-se os medicamentos prescritos de forma diferente daquela orientada na bula em relação a faixa etária, dose, frequência, apresentação, via de administração ou indicação para uso em crianças^{2,4,15}.

Da listagem obtida, foram excluídos os medicamentos que não eram comercializados no Brasil, de acordo com a busca nas fontes comerciais Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF) (06/07/2005) e site www.bulas.med.br, no Formulário Terapêutico do Núcleo de Assistência Farmacêutica da Secretária de Saúde do Estado do Ceará e no bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária¹⁶⁻²⁰. Essa lista foi acrescida de MPP identificados através de inquérito com pediatras de um hospital público de referência em Fortaleza (CE)²¹.

Os medicamentos assim identificados foram codificados conforme a classificação anatômica terapêutica e química (*Anatomic Therapeutic Chemical Classification System*, ATC) e suas frequências analisadas por grupo e subgrupo terapêutico e tipo de problema apresentado²². As bulas de todas as especialidades farmacêuticas foram analisadas com respeito a indicação pediátrica, forma farmacêutica e exclusão do uso em subgrupos definidos por idade ou peso, tendo como referência o DEF, o bulário da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e o site www.bulas.med.br¹⁶⁻²⁰. O levantamento das apresentações farmacêuticas necessárias no país foi realizado por comparação da lista obtida com informações presentes nas seguintes fontes: BNFC (2007), *Pediatric Dosage Handbook* (2005) e *Relação de Medicamentos Essenciais para Uso em Crianças*, publicada pela OMS^{14,23,24}.

Resultados

Foram identificados 44 artigos, dos quais 26 foram excluídos por não mencionarem os nomes dos medicamentos envolvidos. Os 20 trabalhos incluídos na análise foram realizados em 10 diferentes países, sendo 14 países europeus, Brasil (2), EUA (1), Nova Zelândia (1) e Israel (2). Dos estudos, 13 foram desenvolvidos em hospitais, dois em atenção primária e três em outros contextos^{1-4,9,10,25-36}.

Nos artigos selecionados, foram identificados 126 MPP, dos quais 24 foram excluídos por não constarem nas fontes de

referência pesquisadas do mercado brasileiro. Como pode-se observar na Tabela 1, a relação dos medicamentos excluídos inclui vários produtos naturais (extrato de *Echinacea purpurea*, extrato herbal, extrato de *Lichen islandicus*, formulação mucolítica herbal, formulação com cânfora e *Crataegus*) e monofármacos que só existem no Brasil em associações medicamentosas: cafeína, diidroergotamina, framcietina, piridoxina, timolol e tirotricina.

À relação restante (n = 102) foram acrescentados 24 medicamentos sugeridos por pediatras em inquérito realizado no mesmo hospital, compondo-se assim uma lista nacional de 126 MPP²¹. Tal lista envolveu 42 grupos terapêuticos e 68 subgrupos terapêuticos, agrupados conforme a classificação ATC. Os grupos terapêuticos com maior número de medicamentos foram os antibacterianos de uso sistêmico (15), antiepilépticos (8), antiasmáticos (7) e analgésicos (7). Os subgrupos terapêuticos com maior representatividade numérica foram: antiepilépticos (7); penicilinas, antibióticos β-lactâmicos (6); descongestionantes e outros preparados nasais de uso tópico (5).

Dos 126 medicamentos presentes na lista nacional, 23 não eram licenciados para o uso em crianças no Brasil, e, dos 103 licenciados, 24 tinham alguma restrição de faixa etária. Na Tabela 2 são apresentados os MPP não-licenciados bem como aqueles que apresentaram restrição de uso com respeito a faixa etária e peso. No primeiro grupo encontram-se antibacterianos, anti-hipertensivos, diuréticos, analgésicos, anti-inflamatórios, dentre outros tipos de medicamentos. O não-licenciamento diz respeito à forma farmacêutica ou formulação especificada na listagem MPP nacional.

As restrições de faixa etária foram agrupadas em: neonatos e até 2 anos de idade (11 MPP), até 3 a 6 anos (8 MPP) e acima de 10 anos (5 MPP).

Na Tabela 3 são listadas as apresentações farmacêuticas para uso oral inexistentes no país e que foram consideradas necessárias na opinião dos pediatras entrevistados ou por comparação com as fontes de referência pesquisadas^{14,20-22}. É importante esclarecer que a carência pode estar relacionada também a dosagens e não apenas à forma ou formulação. De um total de 86 apresentações farmacêuticas consideradas necessárias para uso oral, 54 diziam respeito a formas sólidas, sendo 38 comprimidos, sete comprimidos mastigáveis, seis cápsulas e três em pó para suspensão oral. Além disso, 32 medicamentos foram considerados necessários como líquidos, sendo 21 em solução oral, sete em xarope e quatro em suspensão. Na Tabela 4, são especificados os medicamentos com as formas farmacêuticas e dosagens necessárias, assim como são apresentados os MPP que carecem de apresentações injetáveis, bem como de apresentações para uso nasal, oftálmico e retal.

Discussão

No presente trabalho, empregou-se um método indireto para identificação dos medicamentos cuja apresentação farmacêutica representa um problema na prática pediátrica. Tal método baseou-se na identificação de medicamentos não-licenciados (*unlicensed*) e não-padronizados (*off label*) em trabalhos publicados na literatura internacional, na identificação posterior de tais produtos no mercado farmacêutico brasileiro e na complementação dessa listagem com o resultado de inquérito realizado com pediatras de Fortaleza. Os estudos incluídos na revisão foram realizados em diversos países, em contextos diferenciados (hospitalar, ambulatorial e comunitário), e envolviam uma ampla amostragem, o que sugere a abrangência da listagem obtida e sua utilidade como

Tabela 1 - Listagem de medicamentos problema não comercializados no Brasil

Medicamentos isolados (n = 20)	Medicamentos associados (n = 4)
Cafeína	Codeína e buclizina
Ciclizima	Doxilamina e paracetamol
Cloreto de cetilpiridíneo	Formulação com cânfora e <i>Crataegus</i>
Diidrocodeína	Formulação mucolítica Herbal
Diidroergotamina	
Extrato de <i>Echinacea purpúrea</i>	
Extrato Herbal	
Extrato de <i>Lichen islandicus</i>	
Framcietina	
Hidrato de cloral	
Levatiracetam	
Malation	
Nicardipina	
Noscapina	
Piridoxina	
Pipenzolate	
Succimer	
Sultiame	
Tirotricina	
Uroquinase	

Tabela 2 - Medicamentos problema não-licenciados ou com restrição de uso em crianças no Brasil

Medicamento não-licenciado	Nome do medicamento	Total de medicamentos
Para uso pediátrico	Acetazolamida, ácido ursodesoxicólico, alopurinol, amilorida, atropina (comprimido), azitromicina (injetável), betanecol, candesartana, ciprofloxacina, diclofenaco (gel tópico), etopósido (cápsula), filgrastima, fludrocortisona, gabapentina, lorazepam, nifedipino, nimodipina, ofloxacina, sucralfato, sulfato de protamina, varfarina, multivitaminas e minerais, codeína, buclizina	23
0-2 anos		11
Acima de neonatos	Ciclopentolato	
Superior a 6 meses	Clobazam	
Superior a 1 mês	Dipirona	
Superior a 1 ano	Flumazenil, diclofenaco suspensão, omeprazol	
Superior a 2 anos	Fentanila transdérmico, griseofulvina, loratadina, cetoconazol, salbutamol xarope	
3-6 anos		08
Superior a 3 anos	Vigabatrina, codeína	
Superior a 4 anos	Ondansetrona, fluticasona dipropionato	
Superior a 5 anos	Ivermectina	
Superior a 6 anos	Beclometasona dipropionato, formoterol, xilometazolina	
> 10 anos		05
Acima de 10 anos	Digoxina	
Acima de 12 anos	Lamotrigina, anfotericina B (cápsula), magaldrato	
Acima de 14 anos	Diclofenaco comprimido	
Total		47

fonte de referência para a identificação das necessidades nacionais em termos de medicamentos para crianças. É possível que outros MPP tenham escapado à identificação por esse método indireto; porém, foram certamente captados os mais representativos.

Constatou-se que a grande maioria (79,37%) dos MPP encontrados na literatura internacional são comercializados no Brasil, evidenciando a semelhança dos problemas entre os países e, portanto, a necessidade de se compartilhar as soluções encontradas. A listagem nacional dos MPP incluiu grupos terapêuticos de alta prevalência de uso em crianças, tais como antimicrobianos, anticonvulsivantes e antiasmáticos. Por outro lado, os medicamentos excluídos da listagem por não constarem nas fontes do mercado brasileiro são de pouca ou nenhuma relevância terapêutica, incluindo extratos de plantas, a cisaprida (que foi retirada do mercado no Brasil e em diversos países por questão de segurança) e fármacos de discutível benefício clínico³⁷. Dos 26 medicamentos da lista nacional de MPP sem registro para uso em crianças no Brasil, seis estão presentes no BNFC de 2007 e são licenciados no Reino Unido, inclusive anfotericina B, ciprofloxacina, diclofenaco sódico, gabapentina, lorazepam e mesalazina. Isso significa que a segurança, eficácia e relevância clínica desses medicamentos foi avaliada recentemente por especialistas da área, e os riscos foram considerados aceitáveis.

Seria importante, portanto, uma ação propositiva da ANVISA junto aos laboratórios farmacêuticos nacionais no sentido de incentivá-los a desenvolver e solicitar o registro de formulações contendo tais fármacos, conforme a sua utilidade clínica no Brasil. Alguns medicamentos da lista de MPP não possuem seu uso licenciado para crianças em outros países, mas são registrados no Brasil para uso pediátrico. São eles: flumazenil, fentanila transdérmico, vigabatrina, formoterol, xilometazolina e loratadina. Seria necessária uma avaliação crítica das alternativas terapêuticas utilizadas em tais países para se verificar se essas são, realmente, a melhor escolha para crianças. Analisando-se os medicamentos licenciados no Brasil para uso pediátrico com restrição de faixa etária, conclui-se que o tratamento em crianças abaixo de 2 anos é extremamente dificultado pela carência de evidências sobre segurança e eficácia de medicamentos nessa população. Tal realidade ocorre também nos EUA, onde a maioria dos medicamentos de uso pediátrico não possui informações para uso em crianças abaixo de 2 anos²⁵.

As restrições de faixa etária variam muito entre os países, o que evidencia a pouca consistência das informações existentes e a necessidade de consenso dos especialistas sobre o tema. A griseofulvina, por exemplo, é licenciada para uso pediátrico sem restrição de faixa etária em vários países, enquanto que, no Brasil, o seu uso é permitido apenas em

Tabela 3 - Medicamentos comercializados no Brasil e necessidade de novas apresentações farmacêuticas para uso oral

Forma farmacêutica	Apresentação necessária	Total de medicamentos
Sólida		
Comprimido	Ácido fólico (0,1 mg, 0,4 mg, 0,8 mg e 1 mg), ácido fólico (5 e 10 mg), amitriptilina (10 mg), captopril (2 mg), carbamazepina (10 mg), carbonato de cálcio (250 mg), cefalexina (125 mg), dantroleno (25 mg, 50 mg e 100 mg), diazepam (2 mg), digoxina (62,5 mcg e 125 mcg), fenitoína (30 mg, 50 mg), fenobarbital (15 mg, 16 mg, 30 mg, 32 mg, 60 mg e 65 mg), furosemida (20 mg), griseofulvina (250 mg), griseofulvina micronizada (165 mg, 330 mg, 125 mg e 250 mg), isoniazida (150 mg), metoclopramida (5 mg), prednisona (1 mg, 2,5 mg), prometazina (5 mg), tocoferol (100 ui, 200 ui)	38
Comprimido mastigável	Carbamazepina (100 mg), carbonato de cálcio (320 mg e 420 mg), fenitoína (50 mg), ibuprofeno (50 mg, 100 mg), betametasona (500 mcg)	07
Cápsula para uso oral	Griseofulvina (125 mg, 250 mg), hidroclorotiazida (12,5 mg), teofilina (50 mg, 65 mg, 75 mg)	06
Pó para suspensão oral	Amoxicilina e ácido clavulônico (125 mg + 125 mg), vancomicina (250 mg/5 mL, 500 mg/6 mL)	03
Líquida		
Solução oral	Aminofilina (105 mg/ 5mL), baclofeno (5 mg/5 mL), captopril (5 mg/mL), carbonato de cálcio (200 mg/mL), cimetidina (100 mg/10ml), citrato de cafeína (20 mg/mL), diazepam (5 mg/5 mL, 2 mg/5 mL), espironolactona (5 mg/5 mL, 10 mg/5 mL, 25 mg/5 mL, 50 mg/5 mL, 100 mg/5 mL), fenobarbital (15 mg/ 5 mL, 20 mg/5 mL), hidroclorotiazida (50 mg/5 mL), morfina (10 mg/5 mL), ondansetrona (4 mg/5 mL), prednisona (5 mg/mL), propranolol (4 mg/mL ou 8 mg/mL)	21
Xarope	Cloroquina (80 mg/5 mL, 50 mg/5 mL), isoniazida (50 mg/5 mL), lítio citrato (300 mg/5 mL), midazolam (2 mg/mL), prometazina (6,25/5 mL), teofilina (80 mg/15 mL)	07
Suspensão oral	Azitromicina (100 mg/5 mL), cetoconazol (100 mg/5 mL), hidrocortisona cipionato (10 mg/5 mL), griseofulvina (125 mg/5 mL)	04

Tabela 4 - MPP comercializados no Brasil e necessidade de novas apresentações farmacêuticas para uso injetável e outras

Forma farmacêutica	Medicamentos necessários
Injetável	
Solução	Adrenalina cloridrato (0,01 mg/mL, 0,1 mg/mL, 0,5 mg/mL) albumina humana (5%), amitriptilina (10 mg/mL), atropina sulfato (0,1 mg/mL, 0,4 mg/mL e 0,8 mg/mL), baclofeno (50 mcg/mL), cafeína (20 mg/mL), clonazepam (100 mcg/mL), cloroquina (40 mg/mL), digoxina (100 mcg/mL), dopamina (40 mg/mL), eritomicina lactobionato (500 mg), heparina (1000 unidades por mL), hidroxizina (10 mg/5 mL), mercaptopurina (500 mg), paracetamol (injetável 150 mg/mL), tobramicina (10 mg/mL)
Pó	Azatrioprina (100 mg), rifamicina (600 mg), penicilina g procaína (500.000 unidades/mL, 600.000 unidades/mL)
Infusão endovenosa	Dopamina (0,8/mL, 1,6/mL, 3,2 mg/mL)
Uso nasal	
Cápsula para inalação	Beclometasona (100 mcg), salbutamol (0,02 mg)
Aerossol	Salbutamol (90 mcg/dose)
Solução para inalação	Tobramicina (60 mg/mL), ipratrópio (spray nasal 0,03%, inalação oral 18 mcg/dose, nebulizador 0,02%)
Uso oftálmico	
Unguento	Dexametasona (0,05%), gentamicina (0,1%)
Solução oftálmica	Diclofenaco (0,1%)
Uso anal	
Supositório	Domperidona (30 mg), morfina (5 mg, 10 mg)
Solução retal	Hidrocortisona base (100 mg/60 mL)

crianças acima de 2 anos, conforme a bula do medicamento Sporostatin^{®20}. O ciclopentolato está indicado para crianças acima de 3 meses no BNFC 2007, enquanto que no Brasil é licenciado para uso a partir de 1 mês de idade. A codeína é considerada um importante medicamento no tratamento da dor no Reino Unido, podendo ser utilizada por via intramuscular em crianças acima de 1 ano de idade, enquanto que no Brasil é indicada apenas para crianças acima de 12 anos, conforme a bula^{14,25}.

As formas farmacêuticas sólidas representam a maioria dos medicamentos com posologia inadequada para crianças, sendo necessária a divisão do comprimido para obtenção da dosagem adequada para o paciente. Em artigo anterior, evidenciamos as falhas de procedimento em hospital infantil brasileiro, no que diz respeito ao fracionamento, trituração e tentativa de dissolução dos comprimidos²¹. Em todas essas fases há risco de inexactidão da dose e mesmo de perda da efetividade do medicamento. Ao analisarmos os medicamentos disponíveis no Brasil na forma de comprimido e necessários em menores dosagens para crianças (Tabela 2), identificamos fármacos indispensáveis para o tratamento da epilepsia e convulsão (diazepan, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina), bem como corticosteroides (prednisona e betametasona), diuréticos e anti-hipertensivos (hidroclorotiazida, furosemida e captopril). Algumas dessas dosagens já são comercializadas em outros países e deveriam sê-lo também no Brasil.

Alguns dos MPP não-comercializados no Brasil na forma líquida são de largo uso hospitalar e preparados de forma extemporânea, como é o caso de hidroclorotiazida, espirolactona, captopril, griseofulvina, cetoconazol, prednisona, isoniazida e baclofeno²⁹. A produção de formulações extemporâneas, a partir de formas farmacêuticas orais sólidas, representa um risco reconhecido, uma vez que informações sobre biodisponibilidade e estabilidade física, química e microbiológica das formulações resultantes não estão prontamente disponíveis¹⁴.

Verificamos, ainda, a necessidade de doses menores de pó para suspensão oral de alguns anti-infecciosos, tais como cefalexina, amoxicilina, amoxicilina associada a ácido clavulônico, que já são comercializadas em outros países. No Brasil, esta última só existe para uso injetável.

Outros medicamentos necessários em menores doses para facilitar a administração em crianças menores são: fenobarbital, cimetidina, aminofilina, azitromicina, prometazina e ondansetrona, tal como já existe em outros mercados. No que diz respeito aos injetáveis necessários em menores doses, é bom lembrar que o risco da diluição dos produtos disponíveis atualmente é elevado, podendo causar danos graves seja por subdoses ou sobredoses. Deve-se levar em consideração também as perdas econômicas relacionadas a problemas de armazenamento e o curto prazo de validade das diluições.

Um medicamento que também falta no arsenal terapêutico no Brasil é o citrato de cafeína, reconhecido como de utilidade para tratamento da apneia dos prematuros e que aqui não é comercializado como monodroga, mas apenas em associação com analgésicos.

Na identificação das formulações orais necessárias (Tabela 2), foram sugeridas por alguns dos entrevistados as associações medicamentosas vitaminas e minerais, codeína e buclizina; no entanto, conforme a literatura consultada, não são consideradas adequadas pelo risco de uso indevido e dificuldades no manejo de doses²¹.

A carência de medicamentos adequados ao uso pediátrico é um problema de amplitude internacional e no Brasil apresenta aspectos peculiares. A existência de capacidade técnico-científica e industrial no país na área de medicamentos nos permite pensar que o desenvolvimento de uma política específica do Ministério da Saúde e ANVISA voltada para a indução do desenvolvimento de preparações necessárias para uso em crianças teria efetividade, tal como vem ocorrendo em outros países. Para isso, seria necessário também fomentar a pesquisa clínica em pediatria, através de editais específicos e do investimento na formação de pesquisadores nessa área. De qualquer modo, sempre haverá necessidade de se manipular medicamentos nas farmácias hospitalares e para isso é preciso infraestrutura de laboratório e qualificação técnica dos profissionais, o que também precisa ser melhorado no país³⁸. Por fim, seria importante incluir na educação e informação dos prescritores conhecimentos básicos em farmacotécnica e cálculos farmacêuticos que os ajudem na delicada tarefa de adaptar formulações e adequar dosagem em pediatria.

Referências

1. Chalumeau M, Tréluyer JM, Salanave B, Assathiany R, Chéron G, Crocheton N, et al. *Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians*. Arch Dis Child. 2000;83:502-5.
2. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. *Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice*. Arch Dis Child. 2000;83:498-501.
3. Dick A, Keady S, Mohamed F, Brayley S, Thomson B, Lloyd BW, et al. *Use of unlicensed and off-label medications in paediatric gastroenterology with a review of commonly used formularies in the UK*. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:571-5.
4. 't Jong GW, Eland IA, Sturkenboom MC, van den Anker JN, Stricker BH. *Determinants for drug prescribing to children below the minimum licensed age*. Eur J Clin Pharmacol. 2003; 58: 701-5.
5. Stephenson T. *The medicines for children agenda in the UK*. Br J Clin Pharmacol. 2006;61:716-9.
6. Duarte D, Fonseca H. *Melhores medicamentos em pediatria*. Acta Pediat Port. 2008;39:17-22.
7. World Health Organization. *Make medicines child size*. <http://www.who.int/childmedicines/en>. Acesso: 18/01/2009.
8. Boots I, Sukhai RN, Klein RH, Holl RA, Wit JM, Cohen AF, et al. *Stimulation programs for pediatric drug research - do children really benefit?* Eur J Pediatr. 2007; 166:849-55.
9. Meiners MM, Bergsten-Mendes G. *Prescrição de medicamentos para crianças: como avaliar a qualidade*. Rev Assoc Med Bras. 2001;47:332-7.
10. Carvalho PR, Carvalho CG, Alievi PA, Martinbiancho J, Trotta EA. *Identificação de medicamentos "não apropriados para crianças" em prescrições de unidade de tratamento intensivo*. J Pediatr (Rio J). 2003;79:397-402.
11. Peterlini MA, Chaud MN, Pedreira ML. *Órfãos da terapia medicamentosa: a administração de medicamentos por via intravenosa em crianças hospitalizadas*. Rev Latino-Am Enfermagem. 2003;11:88-95.
12. dos Santos DB, Coelho HL. *Adverse drug reactions in hospitalized children in Fortaleza, Brazil*. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;15:635-40.
13. Santos DB, Clavenna A, Bonati M, Coelho HL. *Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil*. Eur J Clin Pharmacol. 2008;64:1111-8.

14. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. BNF for children. London: BMJ Publishing; 2007.
15. Thompson DF, Heflin NR. [Frequency and appropriateness of drug prescribing for unlabeled uses in pediatric patients](#). Am J Hosp Pharm. 1987;44:792-6.
16. Verbete. In: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 35ª. ed. São Paulo: Publicações Científicas, 2005/2006.
17. Verbete. In: Dicionário de Especialidades Farmacêuticas. 35ª. ed. São Paulo: Publicações Científicas; 2006/2007.
18. Governo do Estado do Ceará. Secretária de Saúde. Núcleo de Assistência Farmacêutica. Formulário terapêutico. Fortaleza; 2002.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário. Brasília; 2005. <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/index.htm>. Acesso: 16/02/2009.
20. Centralx. Bulas de medicamentos na Internet. <http://www.bulas.med.br/index>. Acesso: 20/02/2009.
21. Costa PQ, Coelho HL, Lima JE. Prescrição e preparo de medicamentos sem formulação adequada para crianças: um estudo de base hospitalar. Rev Bras Cienc Farmac. No prelo 2009.
22. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC Index 2004. <http://www.whocc.no/atcddd>. Acesso: 18/02/2009
23. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 8th ed. Chicago, IL: Lexi-Comp; 2002.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Fundamentos farmacológico-clínicos dos medicamentos de uso corrente [CD-ROM]. Brasília: MS; 2002.
25. Turner S, Gill A, Nunn AJ, Hewitt B, Choonara I. [Use of "off label" and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit](#). Lancet. 1996;347:549-50.
26. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. [Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study](#). BMJ. 1998;316:343-5.
27. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. [Unlicensed and off label drug use in neonates](#). Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80: F142-5.
28. Conroy S, Choonara I, Impicciatorre P, Mohn A, Arnell H, Rane A, et al. [Survey of unlicensed and off label drug use paediatric wards in European countries](#). European Network for Drug Investigation in Children. BMJ. 2000;320:78-82
29. Fontan JE, Combeau D, Brion F. [Lès préparations pédiatriques dans lès hôpitaux français](#). Arch Pediatr. 2000;7:825-32.
30. Gavrilov V, Lifshits M, Levy J, Gorodischer R. [Unlicensed and off label medication use in a general pediatrics ambulatory hospital unit in Israel](#). Isr Med Assoc J. 2000;2:595-7.
31. Conroy S, Peden V. [Unlicensed and off label analgesic use in paediatric pain mangement](#). Pediatr Anaesth. 2001;11:431-6.
32. Lifshitz M, Gavrilov V, Gorodischer R. [Off label and unlicensed use off label antidotes in paediatric patients](#). Eur J Clin Pharmacol. 2001;56:839-41.
33. Lifshitz M, Gavrilov V, Grossman Z, Binsthok N, Homik D, Roseblum H, et al. [Unapproved prescription practices in primary pediatric clinics in Israel: a prospective analysis](#). Curr Therap Res. 2002;63:830-7.
34. Conroy S, Newman C, Gudka S. [Unlicensed and off label drug use in acute lymphoblastic leukaemia and other malignancies in children](#). Ann Oncol. 2003;14:42-7.
35. Loder EW, Biondi DM. [Off-label prescribing of drugs in specialty headache practice](#). Headache. 2004;44:636-41.
36. Bonati M. [Epidemiologic evaluation of drug use in children](#). J Clin Pharmacol. 1994;34:300-5.
37. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RE 530, de 17 de abril de 2001. Cancela o registro de medicamentos a base de cisaprida. <http://e-legis.bvs.br/leisref/public/home.php>. Acesso: 28/01/2009.
38. Osório de Castro CG, Castilho SR. Diagnóstico da farmácia hospitalar no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: ENSP/ Fiocruz; 2004. p.135-8.

Correspondência:

Helena Lutésia L. Coelho
Rua Capitão Francisco Pedro, 1210
CEP 60175-415 - Fortaleza, CE
Tel.: (85) 9987.1186
E-mail: helenalutescia@yahoo.com.br