

ASPECTOS CRÍTICOS DA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS EM PEDIATRIA

MAGALHÃES, Tainá Carvalho^{*}; FERRARI, Carlos Kusano Bucalen^{**}; DAVID, Flavia Lucia^{***}

Resumo

Este artigo revisa os fundamentos da farmacoterapia para pacientes pediátricos, discutindo questões importantes como maturação e fisiologia da criança e suas relações farmacoterapêuticas, cálculo de doses, riscos toxicológicos, interações medicamentosas, antibioticoterapia e uso de medicamentos *off label*. Os princípios para o uso racional dos medicamentos em pediatria são enfocados neste artigo. A posologia pediátrica ainda é muito derivada da posologia do adulto. Porém, a estimativa pela superfície corporal vem sendo recomendada para melhor estimar a posologia em crianças. As interações medicamentosas em pediatria são classificadas em farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas. As principais dosagens de fármacos em pediatria foram atualizadas.

Palavras-chave: Prescrições de medicamentos. Prescrição inadequada. Pediatria. Dosagem.

Critical aspects of drug prescribing in pediatrics

Abstract

This article reviews the foundations of pharmacotherapy for children inpatients, covering relevant questions such as children's physiology and development and their pharmacotherapeutic associations, dosage calculations, toxicological risks, drug interactions, antibiotic therapy, and the use of off label

^{*} Farmacêutica pela Universidade Federal de Mato Grosso; tainacmfarma@gmail.com

^{**} Professor Adjunto Orientador do Programa de Pós-Graduação stricto-sensu em Imunologia e Parasitologia Básicas e Aplicadas; ckbFerrari@ig.com.br

^{***} Professora Adjunta Dra. Responsável pela Disciplina de Farmacologia na Universidade Federal de Mato Grosso; flaviadavidufmt@gmail.com

drugs. The principles of rational drug use in pediatrics are focused in this article. Pediatric prescription is still based on adult dosage. However, dose calculation based on body surface has been used to improve pediatric prescription. Drug interactions in children are classified in pharmaceutical, pharmacokinetic, and pharmacodynamic. The major pediatric prescription drugs were updated.

Keywords: Drug prescriptions. Inappropriate prescribing. Pediatrics. Dosage

1 INTRODUÇÃO

No Brasil, não há uma política regulatória a respeito do registro e da prescrição de medicamentos em pediatria. Diariamente ocorrem diversas prescrições inadequadas para crianças hospitalizadas e a escassez de medicamentos específicos para o uso pediátrico pode oferecer grande risco toxicológico para essa faixa etária (COSTA; REY; COELHO, 2009).

Recomenda-se que a medicação prescrita para crianças hospitalizadas se reduza ao essencial. Dessa forma, o médico prescreverá apenas o que for recomendado e o número de medicamentos poderá ser consideravelmente reduzido. Em consequência, a incidência de interações medicamentosas diminui em pacientes pediátricos (IFTODA et al., 2005). Porém, a falta de conhecimento por parte dos prescritores pode resultar em um tratamento inadequado à criança (VERSALI; AMADEI, 2010).

A prática de calcular a dose pediátrica baseada no peso corporal, a forma como são procedidas as diluições dos medicamentos, a imaturidade hepática e renal do paciente e a autoadministração têm favorecido que as crianças sejam o grupo mais prejudicado pelos efeitos dos medicamentos aprovados para os adultos (SANTOS, 2009).

Como a classe dos medicamentos pediátricos carece de estudos que comprovem a segurança e a eficácia de alguns produtos, é preciso atentar para esse fato e investir em pesquisas que utilizam ensaios farmacológicos e clínicos em crianças para que sejam liberados no mercado apenas os fármacos que apresentam o mínimo de confiabilidade para a administração em crianças (GONÇALVES, 2006).

Diante desses fatos, o objetivo deste trabalho foi revisar os aspectos básicos e críticos da prescrição medicamentosa para crianças.

2 CARACTERÍSTICAS FISIOLÓGICAS DA CRIANÇA E A PRESCRIÇÃO

As crianças têm como uma importante característica o crescimento e a maturação constantes. Então, é esperado que a resposta aos medicamentos seja modulada por vários fatores como a idade, a altura, o peso e o estágio de desenvolvimento ou maturação em que se encontra a criança (BARTELINK et al., 2006). Outra característica relevante que determina a ação e a resposta dos fármacos são doenças que motivam insuficiência de múltiplos órgãos, a hereditariedade, a administração simultânea de outras drogas e suas interações. Essas diferenças podem tanto ocorrer nos mecanismos da farmacocinética quanto na farmacodinâmica dos fármacos, ou em ambos (BARTELINK et al., 2006; ANDERSON; HOLFORD, 2008).

O desenvolvimento humano se prolonga desde a concepção até o último dia de vida, pois há constante regeneração celular e tecidual ao longo da vida. Um desenvolvimento adequado não depende apenas do genótipo do indivíduo, mas também de fatores ambientais, como condições de

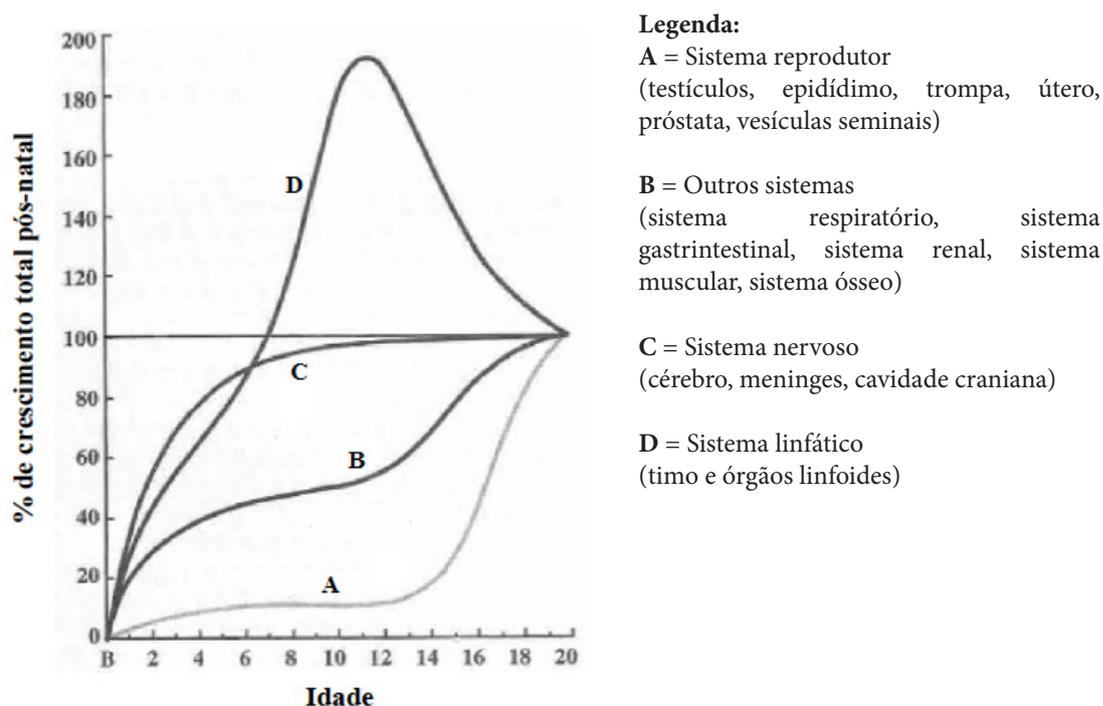
saúde, cuidados com a alimentação e higiene, saneamento básico apropriado, acesso aos serviços de saúde e condições intradomiciliares da criança (BRASIL, 2002).

Deve-se ressaltar que o metabolismo e a excreção de drogas se iniciam ainda no período fetal (ANDERSON; HOLFORD, 2008). Como a população pediátrica não apresenta desenvolvimento uniforme, é possível dividi-la em subgrupos, nos quais os processos de maturação são semelhantes ao objetivo de que se compreendam melhor os processos fisiológicos desses indivíduos (DUARTE; FONSECA, 2008).

O desenvolvimento anatômico de cada órgão diverge quanto à velocidade de crescimento. Por exemplo, a cabeça do recém-nascido pode chegar a representar 25% do corpo enquanto na idade adulta corresponde a somente 10%. Outro exemplo é o sistema linfóide, que se desenvolve principalmente a partir dos sete anos de idade e rapidamente cessa seu desenvolvimento, geralmente aos 11 anos. O sistema ósseo, ao contrário, desenvolve-se mais vagarosamente em relação ao linfóide. Essa característica é muito importante, pois é durante o desenvolvimento de órgãos e sistemas que o organismo está mais vulnerável a lesões externas, o que torna a criança um ser frágil diante de certos tratamentos (BRASIL, 2002).

Nos primeiros anos de vida, o indivíduo apresenta um rápido desenvolvimento do peso e da altura. A partir dos dois anos de idade o crescimento é caracterizado por uma velocidade lenta e desenvolvimento fisiológico acentuado. É possível encontrar pacientes com diferentes características a partir dessa idade. À medida que o indivíduo envelhece, seus órgãos se desenvolvem em diferentes velocidades após o primeiro ano de vida (Gráfico 1). Assim, o sistema reprodutor se desenvolve mais aceleradamente após o nascimento, em seguida sofre apenas pequenas modificações até a puberdade. Quanto ao sistema nervoso, a maior parte do desenvolvimento ocorre durante os primeiros anos de vida. Todos os sistemas costumam se desenvolver ao longo do crescimento do indivíduo, com exceção do sistema linfático, cuja evolução é reduzida a partir dos 10 anos de idade (DUARTE; FONSECA, 2008).

Gráfico 1 – Curvas de crescimento dos sistemas de órgãos em razão da idade



Fonte: Duarte e Fonseca (2008).

Em menores de um ano, ocorre predomínio do peso em relação à estatura; no período de um ano a seis anos, o desenvolvimento da estatura se torna mais acentuado que o do peso; dos seis aos 10 anos novamente o ganho de peso se torna mais acentuado; e na faixa dos 10 aos 20 anos ocorre maior desenvolvimento ponderal (BRASIL, 2002; DUARTE; FONSECA, 2008).

A composição corporal de um indivíduo também se altera ao longo do ciclo da vida. A água é um dos componentes mais abundantes do organismo; 80% do peso de um recém-nascido corresponde à quantidade de água. Esse valor é diminuído de acordo com o desenvolvimento do indivíduo e chega a compor 55% do organismo do adulto. Essa variação de água corporal é um indicador da necessidade de ajuste e escolha acertada de fármacos hidrossolúveis nas crianças em relação aos adultos (SANTOS, 2009).

Modificações anatômicas e bioquímico-fisiológicas ocorrem desde o nascimento até a idade adulta. Tais mudanças influenciam sobremaneira os mecanismos de absorção, distribuição, metabolização e excreção dos fármacos. O estágio de desenvolvimento do indivíduo constitui uma das principais variáveis que pode comprometer a metabolização dos fármacos e, conseqüentemente, seus efeitos no organismo. Por esse motivo, crianças não podem ser tratadas como “adultos pequenos”, pois reagem de forma diferente à resposta farmacológica esperada em adultos (SANTOS, 2009; TAVARES et al., 2013).

A imaturidade de órgãos como o fígado compromete a metabolização de fármacos, pois nesse caso os sistemas enzimáticos hepáticos não estão completamente desenvolvidos. Como se sabe, o metabolismo da maioria dos medicamentos depende de sistemas enzimáticos do catabolismo hepático. Por esses motivos os pacientes pediátricos podem apresentar uma taxa de metabolização pequena, tornando a eliminação da droga mais lenta (GONÇALVES, 2006).

Ressalta-se que drogas metabolizadas preferencialmente por via hepática pelo sistema citocromo P₄₅₀ dependem de maturação corporal, tendo metabolismo lento e, conseqüentemente, maior potencial toxicológico para as crianças comparadas às drogas metabolizadas, especialmente por via renal cujo metabolismo (via citocromos, n-acetiltransferases e uridina difosfato glicuroniltransferases) é similar em crianças e adultos (BARTELINK et al., 2006; GONÇALVES, 2006; ANDERSON; HOLFORD, 2008; DUARTE, 2008; SANTOS, 2009; ANDERSON; LYNN, 2009).

3 MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS: COMO ESTIMAR A DOSE ADEQUADA?

Em razão das diferenças individuais de maturação, a população neonatal e pediátrica apresenta respostas incomuns às drogas tipicamente indicadas para adultos, tornando-as vulneráveis à utilização de certos medicamentos. Esse fato justifica a importância da criação de medicamentos destinados especialmente para pacientes pediátricos (GONÇALVES; CAIXETA; REIS, 2009).

O conhecimento sobre a importância da maturação na biodisponibilidade e resposta aos medicamentos é ainda limitado, o que impede, em alguns casos, de propor planos terapêuticos eficazes, especialmente para crianças novas. Hoje se sabe que a maior parte dos efeitos das drogas utilizadas em crianças é originada de estudos feitos em adultos. Por isso, as determinações posológicas podem, em certas circunstâncias, encerrar variações, inexatidão e até mesmo alguns riscos; estes efeitos possivelmente favorecem as suas indicações pelos pediatras diante da utilização de novas indicações terapêuticas (SILVA, 2010). A simples redução linear das doses do adulto não consideram as variações farmacocinéticas da criança. Assim, raramente ocorre adequação para a obtenção de doses pediátricas eficazes e seguras. O ideal seria que cada medicamento fosse adaptado para ser utilizado em diferentes

faixas etárias, mas em decorrência da escassez de estudos, os profissionais fazem a adaptação de doses a partir de posologias (SILVA, 2010). Por falta de estudos a dose pediátrica ainda é derivada da posologia dos adultos, por meio de inúmeras fórmulas conforme o Quadro 1, dentre as quais se destacam as de Fried, Clark e Young (SILVA, 2010).

Quadro 1 – Métodos para cálculo de doses pediátricas

<p>Fórmula de Fried – para pacientes com menos de 1 ano de idade</p> $\frac{\text{Idade em meses}}{150} \times \text{Dose do adulto} = \text{Dose aproximada para o lactante}$
<p>Fórmula de Clark – Para pacientes com 2 anos de idade ou mais</p> $\frac{\text{Peso em kilogramas}}{70} \times \text{Dose do adulto} = \text{Dose aproximada para lactantes}$
<p>Fórmula de Young – Para pacientes com 2 anos de idade ou mais</p> $\frac{\text{Idade (em anos)}}{\text{Idade em anos}+12} \times \text{Dose do adulto} = \text{Dose aproximada para crianças}$

Fonte: Silva (2010).

A posologia baseada na idade do paciente nem sempre é a melhor opção, especialmente quando se trata de pacientes lactantes, podendo gerar superdosagens. Estes pacientes têm comprometimento da metabolização e excreção de medicamentos em razão da imaturidade dos seus órgãos e sistemas. Assim, a posologia baseada na idade é falha, até porque podem se observar pacientes com a mesma idade, mas diferentes massas corpóreas (SILVA, 2010). Calcular a dose pediátrica baseada na dose adulta é outra atitude incorreta. A dosagem estipulada com base no peso corporal do indivíduo também não é indicada, pois se sabe que o processo de maturação infantil ocorre gradualmente e de forma não correspondente ao ganho de estatura do indivíduo (DUARTE; FONSECA, 2008; INSTITUTE FOR SAFE MEDICINE PRACTICES, 2011). Portanto, a forma posológica mais indicada é a que utiliza a área da superfície corporal como base para estipular a dose ideal. Esta considera as diferenças fisiológicas que as crianças possuem, como função renal, por exemplo, o que não é considerado quando é utilizado apenas o peso do paciente. A estimativa por meio da superfície corporal é utilizada especialmente para pacientes que necessitam de ajustes diários de doses para evitar citotoxicidade, já que a superfície do corpo pode aumentar de 1 a 2% ao dia. Outro fator que contribui para a falta de uso desse método é a carência de estudos publicados a respeito desse tema. Por isso é comum empregar o peso como referência para a determinação da dose, mas para isso é imprescindível que o medicamento expresse informações a respeito da posologia indicada para as faixas etárias pediátricas (GONÇALVES, 2006; INSTITUTE FOR SAFE MEDICINE PRACTICES, 2011).

A melhor forma de prever uma dosagem adequada segundo Silva (2010) e Institute for Safe Medicine Practices (2011) seria com base em cálculos que utilizam a superfície corporal do paciente, conforme demonstra o Quadro 2, sendo essa forma a menos controversa para que se possa determinar uma posologia infantil mais segura. Para cálculo, utilizam-se as seguintes fórmulas:

Quadro 2 – Cálculo de dosagem medicamentosa a partir da superfície corpórea

$\frac{\text{Superfície do corpo da criança}}{\text{Superfície do corpo do adulto}} \times \text{Dose do adulto} = \text{Dose da criança}$
$\text{Superfície do corpo da criança (em m}^2\text{)} \times \text{Dose por m}^2 = \text{Dose da criança}$

Fonte: Silva (2010).

O emprego da superfície corporal se baseia no fato de que, na criança, ela é maior em relação ao peso do que nos adultos. A razão superfície corporal/peso varia inversamente com a altura. É mais indicado o emprego da superfície corporal quando a massa anatômica da criança for superior a 10 kg. Quando for abaixo desse valor, o próprio peso é utilizado. Portanto, a dose dos medicamentos pediátricos geralmente é apresentada em mg/Kg/dia ou mg/mg/dia (BARTELINK et al., 2006; GONÇALVES, 2006; INSTITUTE FOR SAFE MEDICINE PRACTICES, 2011).

É fundamental frisar que para importantes medicamentos terapêuticos não há correlação de dose em relação ao peso corpóreo entre crianças e adultos (Tabela 1).

As necessidades hídricas estão relacionadas à excreção renal e aos processos patológicos, como se observa na excreção urinária da aspirina e nos quadros febris, estes últimos associados à diminuição do fluxo plasmático renal e à baixa do pH urinário. Nesses casos, a dose média de uma droga pode se aproximar dos níveis tóxicos (SILVA, 2010; INSTITUTE FOR SAFE MEDICINE PRACTICES, 2011).

Uma formulação farmacêutica perfeita teria que ter facilidade na preparação pelo farmacêutico e de administração pela enfermeira, concentração e volume satisfatórios para a aquisição da medida ou da dosagem necessária, sabor agradável e dados científicos que assegurem o preparo e a determinação do prazo de validade. Elaboraões líquidas são as mais ajustadas para uso em crianças, em razão da facilidade de adaptação das doses e das características organolépticas, bem como pela facilidade na deglutição e administração (COSTA et al., 2009; INSTITUTE FOR SAFE MEDICINE PRACTICES, 2011).

A bula, um documento que deve acompanhar o medicamento, contém informações referentes a ele, podendo orientar o profissional da saúde a empregá-lo da maneira mais adequada possível.

O termo *off label* não está completamente definido, por isso se pode encontrar na literatura uma sobreposição de conceitos referentes a esses medicamentos. Por exemplo, o termo “não aprovado” abrange os medicamentos sem registro e contraindicados para uso em crianças, incluindo os manufaturados ou modificados no hospital (SANTOS, 2009).

Nessa realidade clínico-epidemiológica suspeita-se que a taxa de medicamentos considerados não apropriados para o uso pediátrico seja elevada, principalmente em nível hospitalar (CELLA et al., 2010; PAULA et al., 2010).

Tabela 1 – Medicamentos pediátricos cuja dose não é linearmente associada ao peso corpóreo

Medicamento	Indicação	Dose para adultos	Dose pediátrica
Busulfan	Câncer	0,8 mg/Kg ⁻¹ cada 6h	≤12 kg: 1,1 mg/kg ⁻¹ cada 6h ≥12 kg: 0,8 mg/kg ⁻¹ cada 6h
Carbamazepina	Epilepsia	5-8 mg/kg ⁻¹ cada 12h	>12 anos: 5-8 mg/kg ⁻¹ cada 12h Crianças: 3-10 mg/kg ⁻¹ cada 8h <1 ano: 3-10 mg/kg ⁻¹ cada 8h
Cloranfenicol	Infecção bacteriana	50 mg/kg ⁻¹ por dia	Neonatos: 25 mg/kg ⁻¹ por dia 50mg/kg ⁻¹ por dia
Digoxina	Insuficiência cardíaca	1-4 µg/kg ⁻¹ por dia	Crianças: 3-8µg/kg ⁻¹ por dia <1 ano: 7,5-12µg/kg ⁻¹ Neonatos: 4-8µg/kg ⁻¹
Enfuvirtide	HIV	por dia	11-15,5 kg: 54 mg 15,6-20 kg: 72 mg 20,1-24,5 kg: 90 mg 24,6-29 kg: 108 mg 29,1-33,5 kg: 126 mg 33,6-38 kg: 144 mg 38,1-42,5 kg: 162 mg
Fenitoína	Epilepsia	2 mg/kg ⁻¹ cada 12h	Crianças: 2,3-2,6 mg/kg ⁻¹ cada 8h <1 ano: 2,3 mg/kg ⁻¹ cada 8h Neonatos: 2,5-4,0 mg/kg ⁻¹ cada 12h
Nelfinavir	HIV	2,5 g por dia	7,5-8,5kg: 0,8 g por dia 8,5-10,5 kg: 1g por dia 10,5-12 kg: 1,2g por dia 12-14 kg: 1,4 g por dia 14-16 kg: 1,6 g por dia 16-18 kg: 1,8 g por dia 18-22 kg: 2,1 g por dia
Oseltamivir	Influenza	150 mg por dia	<15 kg: 60 mg por dia 15-23 kg: 90 mg por dia 23-40 kg: 120 mg por dia
Propofol	Anestesia	<55 anos:6-12 mg/kg ⁻¹ por hora >55 anos:3-6 mg/kg ⁻¹ por hora	2 meses a 16 anos: 7,5-18mg/kg ⁻¹ por hora
Tobramicina	Infecção bacteriana	3 mg/kg ⁻¹ por dia	Crianças: 6-7,5 mg/kg ⁻¹ <2 semanas: 4 mg/kg ⁻¹ Fibrose cística: 10 mg/kg ⁻¹

Fonte: Cella et al. (2010).

Quando há a necessidade de se utilizar um fármaco para outra indicação ou faixa etária, que não esteja prevista na bula, o fabricante deve solicitar um ajuste na documentação oficial do medicamento, feito com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Dessa forma, ocorre uma nova avaliação, e se for comprovada a nova aplicabilidade da fórmula, o órgão responsável fará a devida alteração na bula do medicamento (PAULA et al., 2010). Entretanto, como os estudos em relação aos medicamentos pediátricos ainda são limitados, muitas vezes as equipes de saúde recorrem à utilização de medicamentos não licenciados para o uso em crianças, os chamados *off label* (GONÇALVES et al., 2009). O uso de medicamentos *off label* em crianças é uma prática arriscada, pois os efeitos podem não ser seguros e os resultados pouco confiáveis, expondo os pacientes a riscos de intoxicação. O prescritor deve decidir entre privar ou não o paciente do tratamento, já que os benefícios terapêuticos ainda não estão esclarecidos (SANTOS; COELHO, 2004).

Shirkey, há mais de 30 anos, já havia percebido a existência do sério dilema da padronização de medicamentos de uso pediátrico, titulando-os de “órfãos terapêuticos”. Principalmente na última década, várias ações da Agência de Controle de Medicamentos e Alimentos *Food and Drug Administration (FDA)* e do Comitê de Medicamentos da Academia Americana de Pediatria, ambas dos EUA, bem como instituições europeias de reconhecimento internacional, têm competido no sentido de incentivar a pesquisa, a aprovação e a padronização de formulações medicamentosas para o uso em criança (CARVALHO et al., 2003; FALAGAS et al., 2010).

Estudos têm evidenciado uma maior incidência de reações adversas a medicamentos (RAM) quando existe a prática de se administrar em crianças medicamentos não autorizados para o uso pediátrico (SANTOS; COELHO, 2004). Em um estudo, os medicamentos *off label* mais prescritos foram os fármacos antiespasmódicos (31,5%), medicamentos antiasmáticos (20%) e antibacterianos (18,6%) (SANTOS, 2009).

A escolha dos medicamentos que vão compor o arsenal terapêutico do hospital deve ser planejada com base nas necessidades da população. Por isso a escolha deve ser baseada nos índices de doenças que mais acometem a comunidade direcionando, dessa maneira, os gastos com medicamentos. Por isso é fundamental a participação de uma comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH), cujo papel principal é controlar o uso, bem como a escolha dos antimicrobianos mais adequados para a rotina do hospital. Dessa forma, é possível manter o equilíbrio entre a prestação de serviços à população com o cuidado para que não ocorra o uso indiscriminado de antibióticos, gerando surtos de microrganismos resistentes (STORPIRTIS, 2008).

4 A ANTIBIOTICOTERAPIA EM CRIANÇAS

A prescrição de um medicamento antimicrobiano deve ser feita com o objetivo de suprimir ou evitar o desenvolvimento de algum agente infeccioso sem que o paciente sofra com o tratamento (NICOLINI et al., 2008). O ideal seria que o antibiótico interferisse apenas no metabolismo do agente invasor, poupando o hospedeiro de maiores prejuízos. Dessa forma, quanto mais seletiva for a toxicidade da substância antimicrobiana, melhor será o fármaco (PAGE et al., 2004).

A utilização de antibióticos deve ser cautelosamente observada, pois como esses agentes farmacológicos atuam na célula bacteriana, podem alterar a microflora ou microbiota do indivíduo. O uso desses medicamentos também pode modificar a microflora do ambiente; portanto, se a sua utilização não for racional, os riscos de que haja surtos de resistência bacteriana aumentam (GONÇALVES et al.,

2009). O que torna essa classe terapêutica diferente das demais é a capacidade de alterarem não apenas os microrganismos do paciente, mas a ecologia bacteriana do hospital (FRANÇA; COSTA, 2006).

Entende-se por resistência bacteriana o desenvolvimento do microrganismo, mesmo em presença de doses farmacológicas de diferentes medicamentos antimicrobianos considerados eficazes, cujo microrganismo apresentava sensibilidade (OLIVEIRA, 2008). Os transtornos em razão do surgimento de bactérias resistentes têm como consequências a dificuldade dos médicos em estabelecer uma terapia eficaz e segura, aumentam os gastos do SUS na compra de novos medicamentos e a sociedade é prejudicada pela falta de medicamentos eficientes contra as infecções (FRANÇA; COSTA, 2006).

A posologia inadequada pode gerar uma diminuição da concentração plasmática eficaz do antibiótico, desencadeando a ineficácia do tratamento e favorecendo surgimento de resistência bacteriana. Além do risco de resistência bacteriana, o uso inapropriado de antibióticos contribui para as reações adversas a esses medicamentos, o que aumenta o número de internações e o tempo de permanência do paciente no hospital. Uma consequência do aumento de casos de internação é o grande consumo de medicamentos que isso gera, e a somatória desses fatores faz com que a unidade hospitalar invista cada vez mais na compra de medicamentos (NICOLINI et al., 2008).

A sensibilidade aos fármacos antimicrobianos pode ser percebida por meio do exame antibiograma, que testa a suscetibilidade dos agentes infecciosos contra diferentes fármacos com ação antimicrobiana. O teste disco-difusão é a metodologia mais empregada para esse diagnóstico, pois é considerada a mais econômica. Os resultados direcionam a escolha do medicamento mais adequado para o tratamento, reduzindo as chances de desenvolvimento de microrganismos resistentes. Em razão da complexidade da resistência bacteriana, a investigação de novas drogas se torna ainda mais difícil, refletindo no aumento da mortalidade dos pacientes tratados de maneira incorreta (SEJAS et al., 2003). A solicitação dos antibiogramas é indispensável a fim de se conhecer o tipo de microrganismo patogênico e sua suscetibilidade antimicrobiana, evitando que haja prescrições aleatórias de antibióticos (SEKIGUCHI et al., 2007).

O uso concomitante de dois ou mais antibióticos possui algum fundamento e é indicado em alguns casos. Entretanto, a escolha de uma combinação adequada exige a informação da potencialidade de interações entre os agentes antimicrobianos. Estas interações podem ter consequências tanto para o microrganismo quanto para o hospedeiro. As principais incluem o risco de toxicidade derivado de dois ou mais fármacos, a seleção de microrganismos que são resistentes a antibióticos que podem não ter sido necessários e o maior custo para o paciente (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007). Nicolini et al. (2008) mostrou que 50% das prescrições que incluíam medicamentos antimicrobianos eram inadequadas, e dois terços dos antibióticos eram empregados em terapias sem orientação médica.

Os antibióticos betalactâmicos como as penicilinas e a amoxicilina foram os principais antibióticos prescritos para pacientes pediátricos (COSTA et al., 2009; GONÇALVES; CAIXETA; REIS, 2009).

No caso dos pacientes pediátricos, a prescrição de antibióticos da classe das tetraciclina deve ser cautelosamente analisada, pois pode implicar um escurecimento dos dentes destes pacientes. Isso acontece principalmente quando a tetraciclina é prescrita para pacientes que estão na fase de formação dentária, pois essa substância interage facilmente com o cálcio da dentina, e o resultado disso é o surgimento de manchas escuras nos dentes (PASSOS et al., 2007).

Outro estudo apontou que os antimicrobianos são os medicamentos mais prescritos nos hospitais, demandando um investimento de 20 a 50% dos gastos com fármacos. E o uso dos antibióticos pode ser indevido em 50% dos casos, sendo proporcionalmente a classe terapêutica responsável pela maioria dos eventos adversos (LOURO; ROMANO-LIEBER; RIBEIRO, 2007).

5 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A interação medicamentosa é definida como resposta farmacológica especial, em que os efeitos de um ou mais medicamentos são influenciados pela administração concomitante ou anterior de outro fármaco, ou também mediante a administração com alimentos (SECOLI, 2001). A alteração provocada pela presença de outro medicamento pode desencadear uma perda na eficácia ou mesmo potencialização dos efeitos farmacodinâmicos, resultando em respostas inesperadas, geralmente denominadas de efeitos colaterais (AZEVEDO; FRANCELINO, 2009). As manifestações dos efeitos adversos podem ser brandas, quando se observam apenas manifestações cutâneas no paciente, ou na sua forma mais grave, quando ocorrem óbitos. Esses eventos podem ter duas origens: falhas técnicas ou pelas características inerentes à droga administrada (CARVALHO; VIEIRA, 2002).

As substâncias com potencial farmacológico podem interagir no momento da preparação da formulação, durante a absorção, na distribuição, na metabolização, na eliminação ou até no momento em que o fármaco se liga ao sítio receptor da droga. Dessa maneira, as interações medicamentosas podem ser classificadas quanto:

- a) Interação farmacêutica: do tipo físico-químico, que acontece quando dois medicamentos são preparados e administrados em um mesmo veículo, e o resultado desta associação é de um fármaco inerte, ou seja, incapaz de produzir um efeito terapêutico. Geralmente a associação de fármaco com propriedades físico-químicas incompatíveis pode gerar precipitados, mudança na coloração do medicamento, turvação da solução ou até inibir o efeito terapêutico do medicamento;
- b) Interação farmacocinética: nesse tipo de interação ocorre uma mudança na farmacocinética do medicamento; dessa forma, o tempo de absorção, distribuição, metabolização e eliminação pode ser influenciados podendo trazer prejuízos ao paciente;
- c) Interação farmacodinâmica: esta causa uma alteração das respostas bioquímicas ou fisiológicas do medicamento. Acontece principalmente nos sítios farmacológicos de ação (receptores farmacológicos) e também por meio de alterações bioquímicas, resultando em efeitos semelhantes (sinergismo) ou opostos (antagonismo). O sinergismo pode desencadear efeitos tóxicos ao organismo do paciente. O antagonismo pode gerar respostas benéficas, como no caso do naloxone que pode desencadear a ineficácia quando se faz a associação imprópria de propranolol e salbutamol (SECOLI, 2001).

A intensidade dos efeitos pode ser qualificada de acordo com a gravidade dos danos causados nos pacientes. Ela é classificada como: leve, cujos sintomas são brandos e muitas vezes imperceptíveis, não ocasionando sérios prejuízos ao paciente; e moderada, toda a reação cuja ação recíproca dos fármacos pode produzir efeitos danosos ao paciente; no entanto, estes efeitos podem ser revertidos, já as interações de intensidade grave são aquelas em que a associação de determinados medicamentos pode acarretar danos letais ao paciente, e muitas vezes não são reversíveis (STORPIRTIS, 2008; CELLA et al., 2010).

Um exemplo de interação desejável, ou seja, que traz benefícios ao paciente é a administração de claritromicina com o omeprazol no combate à *Helicobacter pylori*. A claritromicina aumenta a

concentração plasmática do omeprazol enquanto este favorece a absorção da claritromicina, feita no estômago. Dessa forma, o tratamento se torna mais efetivo do que se esses medicamentos fossem administrados isoladamente (NICOLINI et al., 2008).

A automedicação favorece as chances de o paciente sofrer com algum tipo de interação medicamentosa, principalmente no Brasil, que possui uma vasta variedade de medicamentos (alopáticos, homeopáticos, fitoterápicos) comercializados muitas vezes sem indicação médica. As manifestações de efeitos adversos podem ser consideradas como uma espécie de “doença” que está em ascensão, diretamente relacionada aos aumentos nos dias de internação, gastos com medicamentos e morbidade (LOURO et al., 2007).

A frequência de casos de erros de medicação relacionados a pacientes pediátricos pode chegar a representar 1 para cada 6,4 prescrições, sendo estes erros de intensidade grave, isto é, três vezes maior que a frequência observada em pacientes adultos.

Uma atenção especial deve ser dada aos antimicrobianos, pois fármacos como tetraciclina, cloranfenicol e neomicina são exemplos de agentes potencialmente causadores de sérias interações medicamentosas. Isso acontece por meio da alteração da flora intestinal que, conseqüentemente, influencia na síntese de vitamina K. O resultado dessa interferência é um aumento dos efeitos dos agentes anticoagulantes, podendo ocasionar casos de hemorragia (STORPIRTIS, 2008).

Os antibióticos se ligam com maior afinidade às proteínas transportadoras plasmáticas e reduzem a ação do sistema citocromo P₄₅₀, o que resulta em aumento da concentração plasmática e risco de reações incomuns ao paciente. O cuidado deve ser ainda maior com antibióticos com baixo índice terapêutico cuja dose terapêutica é próxima da tóxica e as chances de que o paciente sofra com os efeitos tóxicos são mais prováveis (BERGAMASCHI et al., 2007). Os aminoglicosídeos são antibióticos com baixo índice terapêutico, pois em razão da sua baixa solubilidade em lipídios, o transporte para o meio intracelular é dificultado, ocorrendo aumento das concentrações séricas por cerca de três horas após a administração em pacientes com a função renal normal. Nefrotoxicidade, ototoxicidade e bloqueio neuromuscular são exemplos dos efeitos tóxicos ocasionados pelo uso de aminoglicosídeos.

Estudos evidenciam que 36% das prescrições para crianças atendidas em uma unidade básica de saúde em Santa Catarina eram de antibacterianos. Destes, 29,7% estavam acima da dose recomendada e 13,9% abaixo da dose ideal (GONÇALVES, 2006).

Alguns estudos têm apontado que a amoxicilina associada ao sulbactam, cetoconazol e ofloxacina são os antibióticos mais prescritos para crianças (GONÇALVES, 2006; CELLA et al., 2010).

A seleção do antibiótico de escolha deve considerar os riscos de desenvolvimento de resistência antimicrobiana, bem como a função hepática do paciente, o local da infecção, a idade, as interações medicamentosas e os riscos toxicológicos (LOPES, 2009). Os medicamentos potencialmente perigosos podem determinar interações medicamentosas graves colocando em risco a vida da criança.

Para evitar erros e riscos de morbimortalidade nas prescrições pediátricas, diversos hospitais e clínicas pediátricas europeias e estadunidenses têm adotado a prescrição eletrônica que ajuda a calcular de modo preciso as dosagens, bem como aumenta a aderência ao tratamento por parte dos cuidadores e também ajuda a reduzir erros oriundos de má interpretação posológica por parte de cuidadores, especialmente pais ou responsáveis pela criança (JANI et al., 2008; JOHNSON; LEHMANN, 2013). Evidentemente que o sistema precisa ser detalhadamente estudado e adaptado à realidade brasileira para poder, no futuro, ser implantado e ajudar a reduzir custos da prescrição, bem como efeitos adversos prejudiciais à criança e à sociedade.

6 CONCLUSÃO

As prescrições pediátricas precisam ser reduzidas ao mínimo possível e as doses ser estimadas de acordo com critérios baseados em evidência clínica, podendo a prescrição eletrônica ser uma nova ferramenta que vai melhorar a qualidade e diminuir os riscos de erros de prescrição.

REFERÊNCIAS

- ANDERSON, B. J.; HOLFORD, N. H. Mechanism-based concepts of size and maturity in pharmacokinetics. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 48, p. 302-332, 2008.
- ANDERSON, G. D.; LYNN, A. M. Optimizing pediatric dosing: a developmental pharmacologic approach. **Pharmacotherapy**, v. 29, p. 680-690, 2009.
- AZEVEDO, M. F. M.; FRANCELINO, E. V. **Manual de interações medicamentosas – ambulatório de neurologia**. Fortaleza: Hospital Infantil Albert Sabin, 2009.
- BARTELINK, I. H. et al. Guidelines on paediatric dosing on the basis of developmental physiology and pharmacokinetic considerations. **Clinical Pharmacokinetics**, v. 45, p. 1077-1097, 2006.
- BERGAMASCHI, C. C. et al. Interações medicamentosas: analgésicos, antiinflamatórios e antibióticos (parte II). **Revista Brasileira de Cirurgia de Traumatologia Buco-maxilo-facial**, v. 7, n. 2, p. 9-18, 2007.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Brasília, DF, 2002.
- CARVALHO, M.; VIEIRA, A. A. Erro médico em pacientes hospitalizados. **Jornal de Pediatria**, v. 78, n. 4, p. 261-268, 2002.
- CARVALHO, P. R. A. et al. Identificação de medicamentos “não apropriados para crianças” em prescrições de unidade de tratamento intensivo pediátrica. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 5, p. 397-402, 2003.
- CELLA, M. et al. What is the right dose for children? **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 70, p. 597-603, 2010.
- COSTA, P. Q.; REY, L. C.; COELHO, H. L. L. Carência de preparações medicamentosas para uso em crianças no Brasil. **Jornal de Pediatria**, v. 85, p. 229-235, 2009.
- DUARTE, D.; FONSECA, H. Melhores medicamentos em pediatria. **Acta Pediátrica Portuguesa**, v. 39, n. 1, p. 17-22, 2008.
- FALAGAS, M. E. et al. Inaccuracies in dosing drugs with teaspoons and tablespoons. **International Journal of Clinical Practice**, v. 64, n. 9, p. 1185-1189, 2010.

FRANÇA, F. B.; COSTA, A. C. Perfil farmacoterapêutico de pacientes em uso de antimicrobianos em hospital privado, em Fortaleza, CE. **Revista Brasileira de Promoção da Saúde**, v. 19, n. 4, p. 224-228, 2006.

GONÇALVES, A. C. S. **Análise da adequação das apresentações farmacêuticas de antimicrobianos sistêmicos para crianças e adolescentes**: estudo em dois hospitais de ensino. 2006. 65 p. Monografia (Especialização em Vigilância e Controle da Infecção Hospitalar)–Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

GONÇALVES, A. C. S.; CAIXETA, C. M.; REIS, A. M. M. Análise da utilização de medicamentos antimicrobianos sistêmicos em crianças e adolescentes em dois hospitais de ensino. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 30, n. 2, p. 49-54, 2009.

IFTODA, D. M. et al. Estudo da utilização de antimicrobianos e outros fármacos para distúrbios do trato respiratório em pacientes pediátricos hospitalizados. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 26, n. 1, p. 39-45, 2005.

INSTITUTE FOR SAFE MEDICINE PRACTICES. Safety standards needed for expressing/measuring doses of liquid medications. **ISMP Medication Safety Alert**, v. 10, p. 6, 2011.

JANI, Y. H. et al. Electronic prescribing reduced prescribing errors in a pediatric renal outpatient clinic. **Journal of Pediatrics**, v. 152, n. 2., p. 214-218, 2008.

JOHNSON, K. B.; LEHMANN, C. U. Electronic Prescribing in Pediatrics: Toward Safer and More Effective Medication Management. **Pediatrics**, v. 131, e1350-e1356, 2013.

LOPES, R. A. M. **Antibioticoterapia dispensada a crianças indígenas Xavante e não indígenas internadas em um hospital de MT no período de 2007 a 2008**. 2009. 57 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Enfermagem)–Universidade Federal do Mato Grosso, Araguaia, 2009.

LOURO, E.; ROMANO-LIEBER, N. S.; RIBEIRO, E. Eventos adversos a antibióticos em pacientes internados em um hospital universitário. **Revista de Saúde Pública**, v. 41, n. 6, p. 1042-1048, 2007.

NICOLINI, P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 13, p. 689-696, 2008. Suplemento.

OLIVEIRA, A. C. de; SILVA, R. S. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, v. 10, n. 1, p.189-197, 2008.

PAGE, C. et al. **Farmacologia Integrada**. Barueri: Manole, 2004.

PASSOS, I. A. et al. Defeitos do esmalte: etiologia, características clínicas e diagnóstico diferencial. **Revista do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 25, n. 2, p. 187-192, 2007.

PAULA, C. S. et al. Centro de informações sobre medicamentos e uso *off label*. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 91, n. 1, p. 3-8, 2010.

SANTOS, D. B.; COELHO, H. L. L. Reações adversas a medicamentos em pediatria: uma revisão sistemática de estudos prospectivos. **Revista Brasileira de Saúde Materno-infantil**, v. 4, n. 4, p. 341-349, 2004.

SANTOS, L. **Medicamentos potencialmente perigosos, não aprovados e de uso *off label* em prescrições pediátricas de um hospital universitário**. 2009. 75 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)–Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2009.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a prática clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 35, n. 1, p. 28-34, 2001.

SEJAS, L. M. et al. Avaliação da qualidade dos discos com antimicrobianos para testes de disco-difusão disponíveis comercialmente no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 1, p. 27-35, 2003.

SEKIGUCHI, R.T. et al. Alerta à resistência antibiótica em periodontia. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n. 4, p. 299-304, 2007.

SILVA, P. **Farmacologia**. 8. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

STORPIRTIS, S. **Farmácia clínica e atenção farmacêutica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008.

TAVARES, E. O. et al. Fatores associados à intoxicação infantil. **Escola Anna Nery**, v. 17, n. 1, p. 31-37, 2013.

VERSALI, N. A.; AMADEI, J. L. Uso de medicamentos não aprovados para pediatria em hospital público, Brasil, 2009. **Revista Ofil**, v. 20, n. 1-2, p. 45-52, 2010.

Recebido em 05 de abril de 2013

Aceito em 21 de junho de 2013