

Problemas relacionados a medicamentos na farmacoterapia oral de pacientes pediátricos hospitalizados no Rio de Janeiro

Leonardo Bittencourt dos SANTOS¹ , Simone Cristina de CARVALHO-CAETANO¹ , Diana Domingues GRAÇA¹ 

¹Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/ FIOCRUZ; Rio de Janeiro, RJ

Autor correspondente: Leonardo Bittencourt dos SANTOS; leonardo20102@gmail.com

Submetido em: 07-04-2022 Reapresentado em: 08-08-2022 Aceito em: 09-08-2022

Revisão por pares: revisor cego e Evandro de Oliveira Lupatini

Resumo

Objetivo: Avaliar a ocorrência de problemas relacionados a medicamentos (PRM) associados ao uso de medicamentos por via oral em pacientes pediátricos hospitalizados. **Método:** Estudo transversal, com coleta de dados realizada nas prescrições dos pacientes em uso de medicamentos orais internados na enfermaria pediátrica num instituto de referência no atendimento materno infantil no Rio de Janeiro. A coleta de dados foi realizada no período de setembro/2020 a novembro/2020. Foi utilizada amostra de conveniência. Foram incluídos pacientes de 0 a 18 anos, com medicamentos orais prescritos durante o período de internação e com tempo de permanência no hospital acima de 48h. Os PRM foram coletados e classificados com base no guia de revisão clínica da farmacoterapia. Foram coletados dados relativos às interações medicamentosas, visando identificar possível associação com a ocorrência de PRM. Intervenções farmacêuticas foram realizadas quando necessário. **Resultados:** Foram avaliados 38 pacientes neste estudo, a maioria do sexo masculino (57,9%) e na faixa etária de 0 a 4 anos (65,8%). Dezesesseis pacientes (42,1%) apresentaram pelo menos um PRM. Foram encontrados 50 PRM, representando uma taxa de 131,6 PRM por 100 pacientes. Entre os medicamentos de uso oral utilizados, 42,4% esteve relacionada com PRM. Os medicamentos com ação no sistema nervoso estiveram relacionados com a maior parte dos PRM (37%), com destaque para a classe dos antiepilépticos. **Conclusão:** O número de medicamentos utilizados durante a internação e número de interações medicamentosas apresentaram diferenças estatísticas significativas nos pacientes que apresentaram PRM. A revisão da farmacoterapia oral identificou classes de medicamentos e perfis de pacientes com maior suscetibilidade à ocorrência de PRM e demonstrou sua importância na promoção da segurança no uso de medicamentos na população pediátrica.

Palavras-chave: pediatria; interações medicamentosas; assistência farmacêutica; erros de medicação; administração, medicamento oral.

Drug-related problems in oral pharmacotherapy of hospitalized pediatric patients in Rio de Janeiro

Abstract

Objectives: To evaluate the occurrence of drug-related problems (DRP) associates to the use of oral drugs in hospitalized pediatric patients. **Method:** A cross-sectional study, with data collection performed on the prescriptions of patients using oral medications admitted to the pediatric ward at a reference institute in maternal and child care in Rio de Janeiro. Data collection was carried out from September/2020 to November/2020. Convenience sample was used. Patients aged 0 to 18 years, with oral medications prescribed during the hospitalization period and with a hospital stay of more than 48 hours, were included. DRP were collected and classified based on the pharmacotherapy clinical review guide. Data related to drug interactions were collected in order to identify a possible association with the occurrence of DRP. Pharmaceutical interventions were performed when necessary. **Results:** Thirty-eight patients were evaluated in this study, most of them male (57.9%) and aged between 0 and 4 years (65.8%). Sixteen patients (42.1%) had at least one DRP. We found 50 DRP, representing a rate of 131.6 DRP per 100 patients. Among the oral medications used, 42.4% were related to DRP. Drugs with action on the nervous system were related to most DRP (37%), with emphasis on the class of antiepileptics. **Conclusion:** The number of medications used during hospitalization and the number of drug interactions showed statistically significant differences in patients who had DRP. The review of oral pharmacotherapy identified drug classes and profiles of patients with greater susceptibility to the occurrence of DRP and demonstrated its importance in promoting safety in the use of drugs in the pediatric population.

Keywords: pediatrics; drug interactions; pharmaceutical services; medication errors; administration, oral drug.



Introdução

Assim como outros países, o Brasil possui um número de medicamentos registrados para uso pediátrico consideravelmente inferior do que aqueles para uso em adultos.¹ Um estudo mostrou que apenas 159 medicamentos foram registrados para uso pediátrico no período de dez anos (2003 a 2013), onde 25 destes foram descontinuados e um terço foi classificado como inadequado para pacientes com até seis anos. Além disso, tal estudo mostrou que a idade está relacionada com o número desses registros, no qual o número de medicamentos registrados é menor quanto menor for a idade da criança.² Constituem um grupo vulnerável de pacientes por possuírem características fisiológicas bastante diferentes dos adultos, e que se modificam conforme o desenvolvimento delas. Tais características, somadas às questões éticas, limitam a participação dessa população nos ensaios clínicos realizados com fármacos candidatos a novos medicamentos.^{3,4} Esse quadro acarreta a baixa disponibilidade de informações sobre a segurança e a eficácia de medicamentos utilizados em pediatria.

Uma vez que a maioria dos medicamentos disponíveis no mercado apresenta-se em doses baseadas nos estudos clínicos realizados em adultos, torna-se necessário a realização de cálculos farmacêuticos para estimativa de doses pediátricas (doses menores).⁵ Esses cálculos se baseiam na idade, peso e/ou superfície corporal da criança e constituem uma etapa fundamental para segurança da farmacoterapia. Formas farmacêuticas sólidas (comprimidos e cápsulas, por ex.) de uso oral apresentam doses fechadas/padronizadas para população adulta, logo precisam ser transformadas em formulações extemporâneas para atender a demanda de pacientes pediátricos.^{1,6}

Em âmbito hospitalar, a via oral é a via de administração preferencial e a mais utilizada.⁴ Pois, aparenta ser uma via não invasiva, conveniente, de fácil administração, econômica¹⁰ e segura por achar-se que medicamentos orais causam menos reações adversas a medicamentos (RAM) graves em relação a medicamentos endovenosos.⁷ Já em casos como tratamento de problemas digestivos relativos à insuficiência enzimática, infecção intestinal, parasitoses e/ou necessidade de proteção gástrica, a via oral torna-se a única via de administração possível.⁴ Além disso, a utilização de apresentações farmacêuticas orais evita o balanço hídrico acumulado de pacientes em uso de múltiplos medicamentos pela via endovenosa durante o período de internação.¹

O acompanhamento farmacoterapêutico do paciente foi desenvolvido no contexto da assistência farmacêutica e compreende ações que visam à promoção e recuperação da saúde de forma integrada à equipe de saúde.^{4,8} Os produtos dessa prática proporcionam uma farmacoterapia racional e a obtenção de resultados definidos e mensuráveis voltados para a melhoria da qualidade na assistência ao paciente, refletindo em sua qualidade de vida. Assim, entende-se como resultados definidos a cura, o controle ou o retardamento de uma enfermidade, compreendendo aspectos referentes à efetividade e segurança no uso de medicamentos.⁹⁻¹³

O acompanhamento farmacoterapêutico é, portanto, um componente importante do processo de cuidado farmacêutico para a resolução de problemas relacionados a medicamentos (PRM) de forma sistemática, contínua e documentada.

Desse modo, o objetivo deste estudo é descrever e analisar a ocorrência de PRM relacionados ao uso de medicamentos por via oral em pacientes pediátricos hospitalizados.

Métodos

A análise de problemas relacionados a medicamentos em pacientes pediátricos internados, e em uso de medicamentos orais, foi realizada através de um estudo transversal de corte prospectivo. Utilizando prescrições médicas como principal fontes de dados.

A pesquisa foi realizada na enfermaria de pediatria de um hospital federal de ensino e pesquisa localizado na cidade do Rio de Janeiro, de médio porte e referência no atendimento materno infantil. A instituição possui 116 leitos, sendo 18 leitos na enfermaria pediátrica e realiza atendimentos de média e alta complexidade.

O perfil da população internada na enfermaria pediátrica é de crianças e adolescentes cronicamente adoecidos, em sua maioria portadores de doenças genéticas (como fibrose cística, mucopolissacaridose, osteogênese imperfeita, outras síndromes genéticas e doenças neurológicas), e/ou raras. Por permanecerem períodos de internação que podem estender-se por anos, devido à complexidade do tratamento e dependência das tecnologias em saúde, esses pacientes demandam cuidados profissionais ainda mais especializados.

Participaram do estudo pacientes de ambos os sexos, na faixa etária de 0 a 18 anos, internados na enfermaria pediátrica e que fizeram uso de medicamentos orais durante o período de coleta dos dados. Foi utilizada amostra por conveniência, ou seja, foram analisados todos os pacientes internados na enfermaria de pediatria no período de setembro/2020 a novembro/2020 e que atendiam aos critérios de inclusão. Foram, portanto, incluídos neste estudo pacientes de 0 a 18 anos cujas prescrições continham medicamentos orais prescritos durante o período de coleta, e cujo tempo de permanência no hospital fosse igual ou superior a 48h. Os dados foram coletados de forma prospectiva dentro do período de coleta da pesquisa. Sendo realizadas análises diárias das prescrições.

A primeira etapa foi a análise das prescrições dos pacientes para triagem baseada nos critérios de inclusão. Posteriormente, foi realizada a avaliação técnica de cada prescrição para revisão da farmacoterapia oral de cada paciente. Para tanto, foram utilizados o formulário de revisão da farmacoterapia (FRF) e outro formulário destinado a intervenções farmacêuticas. Ambos já implementados e utilizados diariamente na rotina de trabalho da instituição.

As variáveis coletadas foram: características sociodemográficas dos pacientes, o medicamento oral prescrito com sua respectiva apresentação, dose, via de administração e frequência de uso. Assim como os problemas relacionados à farmacoterapia e suas resoluções. Os problemas identificados pelos pesquisadores foram anotados nos formulários para posterior compilação e análise dos dados. Foram coletados, também, dados relativos às interações medicamentosas, visando identificar possíveis associações com a ocorrência de PRM. Para análise das interações medicamentosas foram utilizadas as bases de dados *UpToDate*[®] e *Micromedex*[®].^{16,17} Os medicamentos prescritos foram organizados de acordo com a classificação anatômica, terapêutica e química (ATC)¹⁴ e o diagnóstico principal de acordo com a Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10).¹⁵

As intervenções farmacêuticas foram realizadas com base no nível de severidade, evidência e conduta recomendada do *UpToDate*¹⁶ de acordo com a interação identificada. Nos casos onde a severidade da interação era alta, a conduta foi considerar a modificação da terapia. Quando a severidade foi classificada como moderada, a conduta foi monitorar o paciente. Quanto ao nível de evidência, as interações foram classificadas com base em estudos publicados sobre o tema, sendo então divididas em níveis de evidência alto, moderado ou fraco.

Para conferência das doses prescritas dos medicamentos foi utilizado como referência o livro *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*.¹⁸ As intervenções farmacêuticas realizadas junto à equipe médica da enfermaria de pediatria foram registradas tanto no formulário de intervenções farmacêuticas como no FRF, para posterior análise dos dados.

Para a classificação quanto ao tipo de PRM foi utilizada a classificação do Segundo Consenso de Granada. Um método de classificação de fácil reprodutibilidade de acordo com o desenho do estudo tendo em vista sua utilização por outros autores¹⁹, além da disponibilidade das informações sobre a farmacoterapia dos pacientes na unidade estudada. Desse modo, a análise do tipo de PRM seguiu os seguintes critérios:

PRM tipo 1 (paciente não utiliza o medicamento que necessita): os medicamentos prescritos não tratam o diagnóstico de base.

PRM tipo 2 (paciente utiliza medicamento que não necessita): paciente utiliza medicamentos “desnecessários”.

PRM tipo 3 (inefetividade não quantitativa): apesar da dose prescrita estar de acordo com a dose recomendada na literatura, a ocorrência de interação medicamentosa apontava para redução das concentrações plasmáticas do medicamento por indução do metabolismo e/ou aumento da sua taxa de eliminação.

PRM tipo 4 (inefetividade quantitativa): a dose prescrita estava abaixo da dose recomendada na literatura.

PRM tipo 5 (insegurança não quantitativa): apesar da dose prescrita estar de acordo com a dose recomendada na literatura, a ocorrência de interação medicamentosa apontava para o aumento das concentrações plasmáticas do medicamento por inibição do metabolismo e/ou redução da sua taxa de eliminação.

PRM tipo 6 (insegurança quantitativa): a dose prescrita estava acima da dose recomendada na literatura.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição, sob o parecer nº 4.131.446.

A análise estatística expressou as variáveis contínuas pela mediana e intervalo interquartil em virtude dos dados não terem apresentado distribuição normal e as variáveis categóricas pela proporção. Os testes t-Student, qui-quadrado, Shapiro Wilk e teste de Wilcoxon foram realizados.

A ocorrência de PRM foi medida através dos seguintes cálculos: taxa de pacientes com problemas relacionados a medicamentos (número de pacientes com pelo menos um PRM / número total de pacientes) e a taxa de PRM por 100 pacientes (número de PRM / número total de pacientes). Além das taxas de PRM, também foram avaliados outros desfechos como o tipo de PRM predominante, o número de interações medicamentosas, número de medicamentos utilizados durante a internação e as classes medicamentosas envolvidas nos PRM identificados.

Os dados foram processados utilizando o EpiData 3.1 e analisados com o auxílio do *software* R versão 4.04.

Resultados

Foram analisados, de acordo com os critérios de inclusão, o total de 38 pacientes da enfermaria de pediatria da instituição. Pacientes que não corresponderam aos critérios de inclusão não tiveram suas prescrições contabilizadas e acrescentadas no estudo pelos autores. A faixa etária predominante encontrada foi de 0 (zero) a 4 (quatro) anos com 25 pacientes (65,8%) sendo a maioria do sexo masculino (22; 57,9%). Os diagnósticos prevalentes foram fibrose cística (6; 15,8%), osteogênese imperfeita (5; 13,2%) e pneumonia não específica (3; 8,0%). Cerca de 22 pacientes (57,9%) apresentavam alguma outra comorbidade. As medianas encontradas foram: idade de 2,5 anos (IIQ: 1,3 – 5,9) e número de medicamentos utilizados de 3,5 (IIQ: 2,0 – 5,0) (Tabela 1).

Tabela 1. Características sociodemográficas e clínicas dos pacientes internados na enfermaria de pediatria em uso de medicamento por via oral (Rio de Janeiro, 2020).

Variáveis	% (n=38)
Idade	
0 a 4 anos	65,8 (25)
5 a 9 anos	23,7 (9)
10 anos ou mais	10,5 (4)
Sexo	
Masculino	57,9 (22)
Feminino	42,1 (16)
Peso	
0 a 9 kg	36,8 (14)
10 a 19 kg	34,2 (13)
20 kg ou mais	29,0 (11)
Diagnóstico Principal¹	
Fibrose cística	15,8 (6)
Osteogênese imperfeita	13,2 (5)
Pneumonia NE ²	8,0 (3)
Outros	63 (24)
Presença de comorbidades	
Sim	57,9 (22)
Não	42,1 (16)
Presença de PRM³	
Sim	42,1 (16)
Não	57,9 (22)
Presença de interações medicamentosas	
Sim	39,5 (15)
Não	60,5 (23)

¹ Diagnóstico principal de acordo com o CID-10, ² NE não especificada; ³ PRM problemas relacionados a medicamentos; ⁴ IIQ Intervalo interquartil

Com relação à presença de PRM, 16 pacientes (42,1%) apresentaram algum PRM em sua prescrição e 15 pacientes (39,5%) apresentaram ao menos uma interação medicamentosa em sua farmacoterapia (Tabela 1). Foram identificados no total 50 PRM, o que equivale a uma taxa de 131,6 PRM por 100 pacientes. Dezesesseis pacientes apresentaram ao menos 1 (um) PRM, correspondendo a 42% dos pacientes. Dentre os tipos de PRM encontrados, a inefetividade não quantitativa do medicamento foi o tipo mais frequente (34%), seguido de insegurança não quantitativa do medicamento (32%), inefetividade quantitativa (18%) e, por fim, insegurança quantitativa do medicamento (14%). O PRM relacionado a não utilização do medicamento que necessita foi identificado apenas uma vez (2%) e em nenhum dos 38 pacientes analisados foi identificado o problema correspondente a utilização de medicamento não necessário de acordo com sua comorbidade (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição dos problemas relacionados a medicamentos classificados pelo tipo (Rio de Janeiro, 2020).

Tipos de PRM	% (n = 50)
Tipo 3 - Inefetividade não quantitativa	34 (17)
Tipo 5 - Insegurança não quantitativa	32 (16)
Tipo 4 - Inefetividade quantitativa	18 (9)
Tipo 6 - Insegurança quantitativa	14 (7)
Tipo 1 – Paciente não utiliza o medicamento que necessita	2 (1)
Tipo 2 - Paciente utiliza medicamento que não necessita	0 (0)

A maioria dos pacientes que apresentou algum PRM era do sexo masculino (13; 59,1%), sendo a faixa etária predominante de 0 (zero) a 4 (quatro) anos (12; 48,0%), e o diagnóstico principal de osteogênese imperfeita (3; 60%). Cerca de 13 pacientes (86,7%) continham em sua prescrição ao menos uma interação medicamentosa. O subgrupo com algum PRM apresentou medianas de idade igual a 2,2 anos (IIQ: 1,3- 4,5), de número de medicamentos igual a cinco (IIQ: 5,0- 6,0) e de interações medicamentosas igual a 1 (um) (IIQ: 1,0- 2,0). Foram encontradas diferenças significativas (p -valor < 0,05) para as variáveis número de medicamentos utilizados e de interações medicamentosas (Tabela 3).

Tabela 3. Características da população do estudo, segundo a ocorrência de PRM (Rio de Janeiro, 2020).

Variáveis	Mediana (IIQ) ¹		Valor p ²
	com PRM	sem PRM	
Idade do paciente (anos)	2,2 (1,3 - 4,5)	3,6 (1,5 - 6,2)	0,42
Nº de medicamentos utilizados	5 (5,0 - 6,0)	2 (1,0 - 3,0)	< 0,01
Nº interações medicamentosas	1 (1,0 - 2,0)	0 (0 - 0)	< 0,01

¹ IIQ intervalo interquartil² Wilcoxon Signed Rank Test

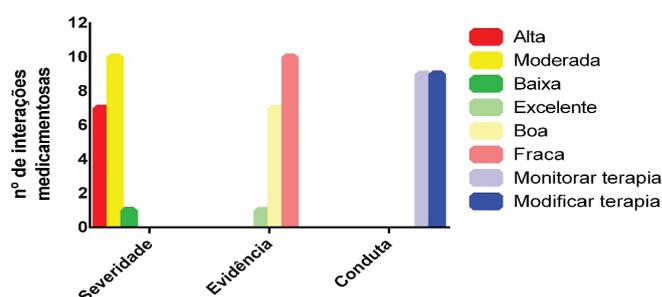
Foram encontradas um total de 18 interações medicamentosas envolvendo 16 medicamentos diferentes em 15 dos 38 pacientes avaliados. A proporção de pacientes que apresentou ao menos uma interação medicamentosa foi de 39,5%, e alguns pacientes apresentaram mais de uma interação. A maioria das interações envolveu medicamentos que atuam no sistema nervoso central

Tabela 4. Interações medicamentosas entre os medicamentos envolvidos com os PRM e resultados das intervenções farmacêuticas realizadas (Rio de Janeiro, 2020) (Continua).¹

Medicamentos	Resultado da interação medicamentosa	Severidade	Evidência	Conduta	Intervenção farmacêutica	Resposta à intervenção farmacêutica
Risperidona Fluoxetina	Fluoxetina pode aumentar a concentração sérica da risperidona.	Moderada	Boa	Monitorar terapia	N/A ²	Paciente dependente dos medicamentos prescritos e aprazamento espaçado o suficiente para evitar quaisquer interações (ex. 14h 22h e 06h para medicamento A e 12h 20h e 04h para medicamento B)
Fenobarbital Fenitoína	Fenobarbital pode reduzir a concentração sérica da fenitoína, o que pode aumentar a concentração sérica do fenobarbital.	Moderada	Boa	Monitorar terapia	N/A	Paciente dependente dos medicamentos prescritos e aprazamento espaçado o suficiente para evitar quaisquer interações (ex. 14h 22h e 06h para medicamento A e 12h 20h e 04h para medicamento B)
Carbamazepina Clonazepam	Carbamazepina pode aumentar o metabolismo do clonazepam, o que pode reduzir a concentração sérica deste.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, por tratar-se de um paciente neurológico dependente de medicamentos que agem no SNC.
Colecalciferol Colestiramina	Colestiramina pode reduzir a absorção de Vitamina D (Colecalciferol), o que pode reduzir a concentração sérica deste.	Moderada	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	O quadro clínico do paciente demanda administração da colestiramina a cada 3h, o que impossibilita modificação de aprazamento.

como o fenobarbital (seis interações), clonazepam (cinco interações), baclofeno (quatro interações) e morfina com três interações. Do total de 18 interações, sete foram classificadas como sendo de maior severidade, dez com severidade moderada e apenas uma interação classificada com baixa severidade. Já quanto à evidência clínica, sete foram classificadas de acordo com o *UpToDate*[®] como tendo um bom nível de evidência clínica, enquanto dez possuíam um nível fraco e uma com nível excelente (Figura 1).

Figura 1. Características das interações medicamentosas identificadas e a conduta sugerida (Rio de Janeiro, 2020).



Quando necessário, foram realizadas intervenções farmacêuticas para as interações medicamentosas encontradas. Das 18 interações, seis não precisaram de intervenção devido aprazamento do horário da administração do medicamento pela equipe de enfermagem ser espaçado o suficiente para não ocorrer quaisquer interações e/ou devido sua relevância clínica. Sendo realizadas, portanto, um total de 12 intervenções. Com relação à conduta frente as interações encontradas, nove apresentaram como conduta a modificação da terapia. Sendo que oito destas não tiveram as intervenções farmacêuticas aceitas e uma não precisou de intervenção devido espaçamento no aprazamento dos medicamentos. Já para as outras nove interações restantes, as quais consideravam o monitoramento da terapia, três não tiveram as intervenções aceitas, cinco não precisaram de intervenção e uma foi aceita (Tabela 4).

Tabela 4. Interações medicamentosas entre os medicamentos envolvidos com os PRM e resultados das intervenções farmacêuticas realizadas (Rio de Janeiro, 2020) (Conclui).¹

Medicamentos	Resultado da interação medicamentosa	Severidade	Evidência	Conduta	Intervenção farmacêutica	Resposta à intervenção farmacêutica
Clonazepam Fenobarbital	Fenobarbital pode aumentar o metabolismo do clonazepam, o que pode reduzir a concentração sérica deste.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por tratar-se de um paciente neurológico dependente de medicamentos que agem no SNC.
Levetiracetam Fenobarbital	Levetiracetam pode reduzir concentração sérica do fenobarbital.	Moderada	Fraca	Monitorar terapia	Aceita	A equipe de enfermagem alterou o aprazamento do horário de administração dos medicamentos, e posteriormente houve suspensão do levetiracetam.
Sulfato ferroso Omeprazol	Omeprazol pode reduzir a absorção de formulações contendo ferro.	Moderada	Boa	Monitorar terapia	N/A	Paciente dependente dos medicamentos prescritos e aprazamento espaçado o suficiente para evitar quaisquer interações (ex. 14h 22h e 06h para medicamento A e 12h 20h e 04h para medicamento B)
Colecalciferol Carbonato de cálcio	Carbonato de cálcio pode aumentar possíveis efeitos tóxicos de análogos de vitamina D.	Moderada	Fraca	Monitorar terapia	N/A	Paciente dependente dos medicamentos prescritos e aprazamento espaçado o suficiente para evitar quaisquer interações (ex. 14h 22h e 06h para medicamento A e 12h 20h e 04h para medicamento B)
Colestiramina Levotiroxina	Colestiramina pode reduzir a concentração sérica da levotiroxina.	Moderada	Boa	Modificar terapia	N/A	Paciente dependente dos medicamentos prescritos e aprazamento espaçado o suficiente para evitar quaisquer interações (ex. 14h 22h e 06h para medicamento A e 12h 20h e 04h para medicamento B)
Fenobarbital Carbamazepina	Fenobarbital pode reduzir a concentração sérica da carbamazepina.	Moderada	Boa	Monitorar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, por tratar-se de um paciente neurológico dependente de medicamentos que agem no SNC.
Fluoxetina Omeprazol	Fluoxetina pode aumentar a concentração sérica do omeprazol.	Baixa	Excelente	Monitorar terapia	N/A	Paciente dependente dos medicamentos prescritos e aprazamento espaçado o suficiente para evitar quaisquer interações (ex. 14h 22h e 06h para medicamento A e 12h 20h e 04h para medicamento B)
Metadona Clonazepam	Clonazepam pode aumentar o efeito depressor do sistema nervoso central pela metadona.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor por se tratar de um paciente neurológico dependente de medicamentos que agem no SNC. Além disso, paciente estava em desmame de opióide (metadona).
Metadona Baclofeno	Baclofeno pode aumentar o efeito depressor do sistema nervoso central pela metadona.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, pois paciente estava em desmame do opióide (metadona).
Baclofeno Morfina	Baclofeno pode aumentar o efeito depressor do sistema nervoso central pela morfina.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, pois paciente estava em desmame do opióide (morfina).
Clonazepam Morfina	Clonazepam pode aumentar o efeito depressor do sistema nervoso central pela morfina.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, pois paciente estava em desmame do opióide (morfina).
Clonazepam Baclofeno	Clonazepam pode aumentar possíveis efeitos tóxicos do baclofeno.	Moderada	Boa	Monitorar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, por tratar-se de um paciente neurológico dependente de medicamentos que agem no SNC.
Fenobarbital Morfina	Fenobarbital pode aumentar o efeito depressor do sistema nervoso central pela morfina.	Maior	Fraca	Modificar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, pois paciente estava em desmame do opióide (morfina).
Fenobarbital Baclofeno	Fenobarbital pode aumentar possíveis efeitos tóxicos do baclofeno.	Moderada	Boa	Monitorar terapia	Não aceita	Intervenção não aceita por recomendação da equipe de neurologia do setor, por tratar-se de um paciente neurológico dependente de medicamentos que agem no SNC.

¹ Tabela adaptada da base de dados *Up to Date*² N/A – Não se aplica (não necessitou intervenção farmacêutica)



Discussão

Através desta pesquisa foi possível quantificar e identificar características relacionadas à ocorrência de PRM em crianças internadas na enfermaria pediátrica de um hospital referência no atendimento materno infantil, obtendo-se uma taxa de 131,6 PRM por 100 pacientes em 42% dos pacientes da amostra.

Um estudo realizado na Etiópia em 2020, com desenho semelhante, encontrou uma taxa de 114 PRM por 100 pacientes e uma proporção de 74% de pacientes que apresentaram ao menos um tipo de PRM.²⁰ Há ainda um estudo realizado na Arábia Saudita em 2019 que apresentou taxa de 135,7 PRM por 100 pacientes e uma proporção de 35,9% de pacientes com PRM.²¹ Em outro estudo, também na Etiópia, os autores encontraram uma taxa de 164,7 PRM por 100 pacientes e uma proporção de 68,6% de pacientes que apresentaram PRM.²² Resultados um pouco maiores dos que os obtidos na instituição pesquisada, entretanto diferenças no tamanho da amostra e desenho do estudo devem ser consideradas. Enquanto um estudo semelhante realizado em 2019 na Hungria²³, no qual os autores encontraram uma taxa de 105,7 PRM por 100 pacientes e uma proporção de 8,25% de pacientes com PRM, apresenta dados abaixo do nosso. De acordo com os autores, o PRM mais frequente foi a inefetividade não quantitativa (PRM 3) cuja identificação se deu pela presença de interações medicamentosas que induzem o metabolismo do fármaco, podendo aumentar sua eliminação com consequente redução da concentração plasmática.

Com relação a frequência de PRM, autores de uma pesquisa realizada na Hungria, 2019, encontraram dados semelhantes.²³ Os autores observaram uma maior ocorrência de PRM dos tipos 3 (inefetividade não quantitativa do medicamento) e 5 (insegurança não quantitativa de um medicamento), 24% e 51% respectivamente. Nossos achados foram maiores para esses tipos de PRM, respectivamente 18% e 14%. Com relação aos tipos 1 (paciente não utiliza o medicamento que necessita) e 2 (paciente utiliza medicamento que não necessita), os autores encontraram uma ocorrência de 10% e 8,2%, respectivamente²³. O observado pelos autores é similar ao que foi observado na enfermaria de pediatria da instituição pesquisada, onde os PRM do tipo 3 e 5 corresponderam a 18% e 14%, respectivamente, da população estudada. O PRM tipo 5 foi identificado pela presença de interações medicamentosas que inibem o metabolismo do fármaco, reduzindo sua eliminação, com consequente aumento das concentrações plasmáticas.

Uma das maiores dificuldades em pediatria é o ajuste de dose do medicamento a ser administrado na criança. Os problemas classificados como inefetividade quantitativa (PRM tipo 4) e insegurança quantitativa (PRM tipo 6) estão relacionados diretamente à dose prescrita do medicamento. Pela baixa disponibilidade de apresentações farmacêuticas apropriadas para a faixa etária no mercado, a população pediátrica é considerada órfã terapêutica.

Cerca de 47,4% dos medicamentos prescritos para os pacientes internados na enfermaria da instituição esteve envolvida com algum tipo de PRM, com prevalência de medicamentos que atuam no sistema nervoso central como clonazepam, fenobarbital, fluoxetina e fenitoína, e os que agem no aparelho digestivo e metabólico (carbonato de cálcio, colecalciferol e colestiramina). Para Mechessa *et al.*, as principais classes de medicamentos que apresentaram algum PRM foram os anti-infecciosos para uso sistêmico (271 pacientes; 76,12%), seguido dos medicamentos com ação no sistema nervoso (24 pacientes; 6,74%). Os autores

também relacionaram o número de medicamentos utilizados à ocorrência de PRM.²⁰

A análise estatística encontrou diferença significativa para as variáveis número de medicamentos e número de interações medicamentosas no subgrupo que apresentou algum PRM (p-valor < 0,01). Outros estudos corroboram esse resultado. De acordo com Szilvay e col. quanto mais medicamentos um paciente utilizar, maior a chance de ocorrência de PRM.²⁴

Outra variável analisada que obteve diferença estatística significativa (p-valor < 0,01) entre os pacientes que apresentaram PRM foi o número de interações medicamentosas. Foram encontradas 18 interações medicamentosas entre 16 medicamentos diferentes. Sendo dez de severidade moderada, conforme apresentado na Tabela 4. Com relação à conduta recomendada, metade indicou monitorar a terapia e a outra metade indicou modificar a terapia. A maioria das interações concentrou-se entre os medicamentos que atuam no SNC.

Com o intuito de adequar a farmacoterapia do paciente, foram realizadas intervenções farmacêuticas nos casos de interação medicamentosa onde foi julgado necessário. Em alguns casos, não houve necessidade de intervenção devido ao espaçamento no aprazamento dos medicamentos e/ou quando um dos medicamentos foi suspenso. A maioria das intervenções que não foram aceitas era relacionada a pacientes com quadro neurológico complexo e dependente de medicamentos antiepiléticos e outros psicotrópicos, conforme justificativa do neuropediatra assistente.

Um estudo recente encontrou associação entre as interações medicamentosas e à ocorrência de PRM, além de realizarem intervenções farmacêuticas para todos os dados obtidos.²⁴ Os autores encontraram uma proporção de 42% de pacientes com interações medicamentosas, resultado semelhante aos encontrados na instituição estudada (39,5%).

As limitações deste estudo estão relacionadas ao tamanho reduzido da amostra, ao curto tempo de observação dos pacientes e ao perfil da população formada, em sua maioria, por pacientes complexos e portadores de doenças raras. Além disso, o estudo foi realizado em apenas uma instituição federal de ensino e pesquisa, referência no atendimento materno infantil, podendo não ser generalizável para outras unidades de saúde com perfil distinto.

O estudo implicou a mobilização dos profissionais da instituição no que tange a análise farmacêutica das prescrições pediátricas de medicamentos orais. Sendo possível, dessa forma, evidenciar a necessidade de uma avaliação minuciosa de cada medicamento independente de sua via de administração. Motivando os profissionais envolvidos na rotina da unidade à intervir, quando pertinente, na farmacoterapia oral do paciente.

Conclusão

O método utilizado no estudo permitiu a identificação e quantificação de problemas relacionados a medicamentos em pacientes hospitalizados em unidade de internação pediátrica em uso de medicamentos por via oral, bem como foi capaz de identificar características dos PRM, assim como os principais medicamentos envolvidos.

Foram identificadas variáveis que apresentaram diferenças significativas nos pacientes que apresentaram PRM, como o número de medicamentos utilizados durante a internação, número de erros de prescrição e número de interações medicamentosas.

Entretanto, a realização de estudos com perfil amostral mais abrangente e um maior tempo observacional envolvendo pacientes pediátricos, pode favorecer a determinação de fatores associados à ocorrência de PRM na população pediátrica.

A população do estudo, formada por crianças e adolescentes cronicamente adoecidos, demandam maior atenção da equipe de saúde e necessitam amplamente de recursos materiais, tecnológicos e farmacoterapêuticos para o seu tratamento. Nesse cenário, a atuação do farmacêutico na identificação precoce dos PRM pode prevenir a ocorrência de danos relacionados à complexidade da farmacoterapia, às interações medicamentosas graves, e à polimedicação comum nesses pacientes.

O estudo mostra a importância da revisão da farmacoterapia oral dos pacientes internados na enfermaria pediátrica da instituição como forma de aumentar a segurança e melhorar a qualidade da assistência prestada em um hospital público pediátrico.

Fontes de financiamento

O autor Leonardo Bittencourt dos Santos recebeu bolsa do Ministério da Saúde/MS referente ao Programa de Pós-Graduação em Residência Multiprofissional em Saúde do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ no período de 2019 a 2021.

Colaboradores

LBS e DDCG: participaram da concepção da pesquisa. LBS: coleta de dados. LBS e SCRCC: análise e interpretação dos dados. LBS, SCRCC E DDCG: responsabilidade por todas as informações do trabalho, garantindo exatidão e integridade de qualquer parte da obra. LBS e SCRCC: redação inicial e final do artigo. SCRCC: revisão final do artigo; aprovação final da versão a ser publicada.

Agradecimento

Ao Programa de Pós-Graduação em Residência Multiprofissional em Saúde do Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira/FIOCRUZ pela formação multiprofissional em saúde.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram que não há conflito de interesses em relação a este artigo.

Referências

- Carvalho DCMF, Barbosa LMG, Almeida IM *et al.* Manual de farmácia clínica e cuidado ao paciente, 1ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu; 2017.
- Castro JC, Botelho SF, Machado TR *et al.* Adequação às faixas etárias pediátricas de medicamentos novos registrados no Brasil de 2003 a 2013. *Einstein*. 2018; 16(4): 1-8. DOI: 10.31744/einstein_journal/2018ao4354.
- Becker GC, Bueno D. Intervenções farmacêuticas em prescrições pediátricas: uma revisão narrativa. *Clin Biomed Res*. 2018; 38(4): 396-402. DOI: 10.4322/2357-9730.86404.
- Nadeshkumar A, Sathiadhas G, Pathmeswaran A *et al.* Prescribing, dispensing and administration indicators to describe rational use of oral dosage forms of medicines given to children. *WHO South-East Asia J of Publ Health*. 2019; 8(1): 42-9. DOI: 10.4103/2224-3151.255349.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Assistência Farmacêutica em Pediatria no Brasil: recomendações e estratégias para a ampliação da oferta, do acesso e do Uso Racional de Medicamentos em pacientes. Brasília: Ministério da Saúde, 2017. Available in: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/assistencia_farmacutica_pediatria_brasil_recomendacoes.pdf. Accessed on: 1st Nov 2019.
- Menezes CMSL. O papel do farmacêutico clínico na terapêutica farmacológica em pediatria. [Dissertação]. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2014.
- Karimian Z, Kheirandish M, Javidnikou N *et al.* Medication errors associated with adverse drug reactions in Iran (2015-2017): a p-method approach. *Int J Health Policy Manag*. 2018; 7(12): 1090-1096. DOI: 10.15171/ijhpm.2018.91.
- Murphy JL, Fenn N, Pyle L *et al.* Adverse events in pediatric patients receiving long-term oral and intravenous antibiotics. *Hosp Pediatr*. 2016; 6(6): 330-338. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0069.
- Santos L, Torriani MS, Barros E. Medicamentos na prática da farmácia clínica, 1ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2013.
- Conn RL, Kearney O, Tully MP *et al.* What causes prescribing errors in children? Scoping review. *BMJ Open*. 2019; 9: 1-16. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028680.
- Choi EM, Mun SJ, Chung WG *et al.* Relationships between dental hygienists' work environment and patient safety culture. *BMC Health Serv Res*. 2019; 19:299. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-028680.
- Afonso AMM. Farmácia clínica em pediatria. [Dissertação]. Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade do Algarve, Faro, 2013.
- Birrara MK, Heye TB, Shibeshi W. Assessment of drug-related problems in pediatric ward of Zewditu Memorial Referral Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Int J Clin Pharm*. 2017; 39(5): 1039-1046. DOI: 10.1007/s11096-017-0504-9.
- World Health Organization. Collaborating centre for drug statistics methodology. Guidelines for ATC classification. World Health Organization, 2017. Available in: https://www.whocc.no/atc_ddd_index. Accessed on: 18th Mar 2021.
- Organização Mundial da Saúde. CID-10 Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. Universidade de São Paulo, São Paulo, 1997.
- UpToDate, 2011. Available in: < <http://www.uptodate.com/online>>. Accessed on: 15th Oct 2020.
- Truven Health Analytics. Micromedex® Solutions, 2015. Available in: <<http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian?partner=true>>. Accessed on: 8th Sep 2020.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 23ª edição. [SI]: APhA-Lexicomp; 2016.
- Correr CJ, Pantarolo R, Ferreira LC, Baptistão SAM. Riscos de



- problemas relacionados com medicamentos em pacientes de uma instituição geriátrica. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas* [online]. 2007; 43 (1): 55-62. DOI: 10.1590/S1516-93322007000100007.
20. Mechessa DF, Dessalegn D, Melaku T. Drug-related problem and its predictors among pediatric patients with infectious diseases admitted to Jimma University Medical Center, Southwest Ethiopia: Prospective observational study. *Sage Open Medicine*. 2020; 8:1-9. DOI: 10.1177/2050312120970734.
21. AlAzmi A, Ahmed O, Alhamdan H *et al*. Epidemiology of Preventable Drug-Related Problems (DRPs) Among Hospitalized Children at KAMC-Jeddah: a Single-Institution Observation Study. *Drug Healthcare and Patient Safety*. 2019; 11:95-103. DOI: 10.2147/DHPS.S220081.
22. Yismaw MB, Engidawork E, Adam H. Identification and Resolution of Drug-Related Problems among Childhood Cancer Patients in Ethiopia. *Journal of oncology*. 2020; 6785835: 1-9. DOI: 10.1155/2020/6785835.
23. Szilvay A, Somogyi O, Meskó A *et al*. Qualitative and quantitative research of medication review and drug-related problems in Hungarian community pharmacies: a pilot study. *BMC Health Services Research*. 2019; 19:282. DOI: 10.1186/s12913-019-4114-1.

